Dr. Maria PUIU

Dr. Cristina SKRYPNYK

Mic GHID DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE RARE

Sinteza materialului
„Esențialul în 101 Boli genetice rare”

Editura **Victor Babeş**
2009

Coordonatori

Dr. Maria PUIU
medic primar Genetică medicală,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş”, Timişoara

Dr. Cristina SKRYPNYK
medic specialist Genetică medicală,
Universitatea Oradea, Facultatea de Medicină

Mic GHID DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE RARE

Sinteza materialului
„Esențialul în 101 Boli genetice rare”

Alianța Națională pentru Boli Rare România

APWR
ASOCIAȚIA PRADER WILLI ROMÂNIA

Centrul de Informare pentru Boli Genetice Rare Zalău
Zalău, jud. Sălaj, str. Avram Iancu nr.29
tel.: 004(0) 360 103200, tel./fax: 004(0) 260 611214, 616585
e-mail: doricad@yahoo.com www.apwromania.ro

Editura **Victor Babeş**
2009

Editura Victor Babeş
P-ţa Eftimie Murgu 2, 300041 Timişoara
Tel./fax: 0256 495210
e-mail: evb@umft.ro

Director editură: Prof. univ. dr. Mihalaş Gheorghe Ioan
Consilier editorial: Şef lucr. dr. Focşa Mircea Adrian
Referent Ştiinţific: Prof. univ. dr. Şerban Margit

© Toate drepturile aparţin autoarelor. Copierea, multiplicarea sau distribuţia lucrării sau a unor părţi din aceasta sunt permise numai cu acordul prealabil scris al autoarelor.

Editură acreditată de Ministerul Educaţiei şi Cercetării prin *Consiliul Naţional al Cercetării Ştiintifice din Învăţământul Superior.*

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
PUIU, MARIA
Mic ghid de diagnostic în bolile rare / Maria Puiu, Cristina Skrypnyk. - Timişoara : Editura Victor Babeş, 2009
Bibliogr.
ISBN 978-606-92022-0-3
I. Skrypnyk, Cristina

61

Tipărit la **TEHNO-PRINT Zalău**
str. Porolissum nr. 9, tel./fax: 0260 611227

Prefață

Bolile rare sunt boli care amenință viața sau sunt cronice, cu o prevalență scăzută şi nivele mari de complexitate şi suferință. Au fost identificate între 6000 şi 8000 de boli, afectând 25 de milioane de cetățeni europeni. Pacienții cu boli foarte rare şi familiile lor sunt în mod deosebit izolați şi vulnerabili. Oamenii cu boli rare au deseori probleme similare, cum ar fi diagnosticul întârziat, lipsa calității informației, lipsa unei îngrijiri adecvate şi inegalitate în accesul la tratament şi îngrijire.

Speranța de viață a pacienților cu boli rare este semnificativ redusă şi mulți au dizabilități care devin sursă de discriminare şi reduc sau distrug orice oportunități educaționale, profesionale sau sociale.

Din 1999, Uniunea Europeană a luat măsuri pentru a milita pentru bolile rare şi pentru a lupta împotriva impactului pe care acestea îl au asupra vieții pacienților, şi a făcut din bolile rare o prioritate în programele de sănătate publică.

Interesul față de bolile rare este relativ nou în România. Nu pentru că noi nu am fi avut persoane afectate de boli rare dar, majoritatea trăiesc cu un diagnostic greşit, izolați şi vulnerabili. Ei au nevoie de acces îmbunătățit la: informații, teste genetice, politici sanitare şi servicii de sănătate specializate. Este însă nevoie de mai mulți specialişti implicați în managementul bolilor rare şi resurse mai mari pentru cercetare.

Accesul la informații despre diagnostic şi managementul bolii sunt esențiale pentru pacientii cu boli rare. Medicul de familie are un rol deosebit în diagnosticarea acestor pacienți, fiind cel care are contact direct şi frecvent cu pacientul, asigurând suport medical şi înțelegerea corectă a bolii şi îndrumarea corectă a pacientului şi familiei acestuia spre medicul genetician şi spre serviciile specializate de diagnostic şi tratament.

Medicul de familie este liantul dintre pacient şi echipa multidisciplinară (genetician, pediatru, endocrinolog, chirurg, neurolog, fiziokinetoterapeut, psihiatru, psiholog, logoped, etc.) în vederea îmbunătăţirii şi aplicării metodelor de îngrijire specială.

Această lucrare va fi urmată de alte materiale dedicate bolilor rare, pentru ca cei interesaţi să aibă la dispoziţie informaţii despre tot mai multe dintre bolile incluse în această categorie.

Sperăm ca următoarele demersuri editoriale să prilejuiască anunţarea unor noi centre de referinţă şi competenţă în bolile rare, a unor noi echipe de specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi managementul bolilor rare.

Maria PUIU **Cristina SKRYPNYK**

1.
BOLI CROMOZOMIALE

Sindromul Wolf-Hirschhorn

- deleție a brațului scurt al cromozomului 4 (4p16.3)

Semne evidente:

- greutate mică la naştere, retard de crestere
- cap mic (microcefalie), retard mintal
- dismorfie facială: facies in „cască de războinic grec" cu fruntea şi glabela proeminentă; ochi îndepărtați (hipertelorism) şi îndreptați în jos (fante antimongoliene), pliu cutanat suplimentar în unghiul intern al ochiului (epicantus), strabism, coloboma şi alte anomalii oculare; nas lațit, gura cu buza superioară scurtă, filtru scurt (distanța dintre nas si gură), despicatură labială sau palatină („buză de iepure" sau „gură de lup"), bărbie mică (microretrognatie), urechi jos implantate, mari, cu formă anormală.

Diagnostic. Metode de diagnostic

- examen clinic, examen radiologic, ecocardiografie, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară
- diagnosticul de certitudine se stabileşte prin **analiza citogenetică** (cariotipare, test FISH: hibridizare fluorescentă in situ)

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există un tratament specific, care să ducă la vindecarea bolii, doar tratament simptomatic. Este necesară monitorizarea şi stimularea continuă a copilului, de către o echipă formată din părinți, medici de diferite specialități (genetician, pediatru, neurolog, cardiolog, oftalmolog, ORL-ist), logoped, fizioterapeut, etc.

Andreea MUSTAȚĂ

Sindromul Cri-du-Chat

- deleție a brațului scurt al cromozomului 5 (5p15.1)

*Semne evidente***:**

- în perioada de sugar plâns slab, care dispare odată cu creşterea copilului
- cap mic (microcefalie); retard mintal moderat spre sever
- dismorfie facială: fața alungită, ochi depărtăți şi îndreptați în jos (fante antimongoliene), epicantus (pliu cutanat suplimentar în unghiul intern al ochiului), piramida nazală proeminentă, bărbie mică (micrognație), urechi jos implantate şi malformate
- fuzionarea degetelor, pliu palmar unic
- tonus muscular scăzut (hipotonie)

Diagnostic. Metode de diagnostic

- examen clinic, examen radiologic, ecocardiografie; diagnosticul de certitudine se stabileşte prin **analiza citogenetică** (cariotipare, test FISH)

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există tratament specific care să ducă la vindecarea bolii, doar tratament care ameliorează anumite manifestări ale acesteia. Pacienții cu sindrom cri-du-chat trebuie să beneficieze de supravegherea continuă a unei echipe formată din părinți şi medici, necesită stimulare continuă fizică şi intelectuală, pentru a-şi putea atinge potențialul maxim.

Andreea MUSTAȚĂ

Sindromul Pallister- Killian

- tetrasomie 12 p în mozaic

Semne evidente:

- frunte înaltă;
- urechi malformate;
- ochi indepărtați (hipertelorism), încrucișați (strabism), gene şi sprâncene rare;
- nas scurt, distanță mare între nas şi gură, nări anteversate;
- gură cu colțuri descendente, buza superioară în forma de „arc al lui Cupidon", buza inferioară proeminentă, gură mare (macrostomie), limbă mare (macroglosie);
- gât scurt şi lățit;
- mâini şi picioare scurte (micromelie), cu degete scurte, degetul mare de la picior (haluce) de dimensiuni mari;
- deformări ale coloanei vertebrale, anomalii ale vertebrelor;
- tonus scăzut al musculaturii (hipotonie musculară);
- piele: zone alternante mai intens sau mai slab pigmentate, alopecie/hipotricoză: zone ale scalpului cu păr puțin sau absent în ariile frontală şi temporale;

Diagnostic. Metode de diagnostic

Diagnosticul este sugerat de cariotipul convențional, testul FISH (cu sonde specifice brațului scurt al cromozomului 12, care va evidenția prezența acestuia în 4 copii). Uneori această anomalie cromozomială este prezentă doar în fibroblastii din piele, nu şi în limfocitele din sânge. De aceea, diagnosticul poate fi dificil. Procentul de celule anormale este: 1-3% în limfocite şi 6-100% în fibroblastii din piele. Astfel de celule pot fi identificate şi în măduvă, amniocite şi vilozități coriale.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există tratament specific care să ducă la vindecarea bolii, doar tratament care ameliorează anumite manifestări ale acesteia. Pacienții trebuie să beneficieze de supravegherea continuă a unei echipe formată din părinți şi medici.

Andreea MUSTAȚĂ

Trisomia 18

– Sindrom Edwards (47, XX, +18) (47, XY, +18)

Semne evidente:

- occipitalul proeminent;
- microcefalie, micrognație;
- hipertonie musculară,contractură caracteristică la nivelul mâinii;
- urechi jos inserate,cu pavilionul modificat (aspect de urechi de „faun”);
- anomalii ale dermatoglifelor: arcuri pe pulpa degetelor mâinii;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Trisomia 18 poate fi suspicionată pe baza semnelor clinice vizibile fie în viața intrauterină, fie în perioada neonatală. Diagnosticul de certitudine este adus de analiza citogenetică (cariotipare).

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Trisomia 18 nu are tratament curativ. Fiind o boală foarte gravă pacienții au nevoie de îngrijire specială într-o unitate spitalicească de terapie intensivă. Pentru cei care supraviețuiesc pe termen lung: corecții chirurgicale ale anomaliilor congenitale; kinetoterapie; consiliere psihologică; consult genetic.

Mariela MILITARU

Sindromul Turner
- monosomia X (45X)

Semne evidente:

- nou născut de sex feminin cu edeme ale feței dorsale a mâinilor şi picioarelor
- talie mai mică decât normal;
- gât scurt, cu exces de piele pe ceafă şi/sau *pterygium coli* (pliu cutanat pe fețele laterale ale gâtului);
- linia joasă de inserție a părului pe ceafă, terminată în *trident;*
- distanță intermamelonară mare;
- dismorfie cranio-facială necaracteristică (aspect matur al feței, facies triunghiular, epicantus, fante palpebrale antimongoloide, boltă palatină ogivală);
- diametrul biacromial mai mare decât cel bitrohanterian (umeri mai lați decât şoldurile);
- *cubitus valgus* (deformare spre exterior a antebrațului în raport cu brațul);
- unghii convexe hipoplazice;
- numeroşi nevi pigmentari (alunițe);
- la adolescenta: absența caracterelor sexuale secundare feminine; talie mai mică de 145 cm

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

- examen clinic, examen radiologic, ecocardiografie
- diagnosticul de certitudine se stabileşte prin testul cromatinei sexuale X şi analiza citogenetică (cariotipare)

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Principalele elemente clinice vizate de tratament sunt: hipostatura şi deficitul de feminizare.

Corecția deficitului de creştere este efectuată în trei intervale de vârstă:

- în timpul copilăriei (2-10 ani) tratamentul cu GH (hormon de creştere) trebuie inițiat cât mai devreme posibil, trebuia să fie

continuu şi nu mai este util după vârsta de 10 -11 ani când receptorii pentru acest hormon nu mai răspund la supradoze de GH; este nevoie de control genetic şi endocrinologic anual pentru urmărirea evoluției staturale şi corecția dozelor de hormon de creştere

- după vârsta de 11 ani (vârsta de debut a pubertății la fete) se aplică timp de 1 an o terapie cu oxandrolon (un hormon androgen slab) care stimulează creşterea pe lungime a oaselor;
- după vârsta de 12-13 ani se aplică terapie substitutivă cu hormoni sexuali feminini (preparate ce conțin estrogeni şi progesteron) - pilule contraceptive microdozate, bazate pe hormoni naturali.

După vârsta normală de debut a pubertății, se face corecția deficitului de feminizare prin administrare de amestecuri de estrogeni şi progesteron (pilule contraceptive). Această terapie trebuie continuată până în apropierea vârstei normale de instalare a menopauzei (40-50 ani).

Eusebiu Vlad GORDUZA

Sindromul triplo X (STX)-47, XXX

Semne evidente:

- talie înaltă sau la limita superioară a normalului
- uşoară dismorfie facială necaracteristică, cu fante palpebrale uşor mongoloide şi epicantus (pliu cutanat ce acoperă unghiul intern al pleoapelor;
- clinodactilie a degetului 5 (încurbare a auricularului spre porţiunea mijlocie a mâinii);
- deficit de vorbire

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Confirmarea diagnosticului clinic implică *investigaţii citogenetice* şi *dozări hormonale*.

Investigaţiile citogenetice necesare sunt: testul cromatinei sexuale X şi analiza cromozomică.

Dozările hormonale utile în diagnosticul STX sunt - estrogeni şi progesteron (valori la limita inferioară a normalului)- gonadotrofine hipofizare (FSH şi LH- valori la limita superioară a normalului).

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul vizează corecţia eventualului deficit ovarian prin administrare de preparate estro-progestative. În condiţiile apariţiei precoce a menopauzei, trebuie prevenită apariţia osteoporozei.

Dezvoltarea intelectuală poate fi ameliorată prin sprijin din partea familiei în colaborare cu un psiholog. Dacă există un deficit de vorbire, este necesară o corecţie logopedică la vârsta de 4-5 ani.

Eusebiu Vlad GORDUZA

Sindromul Klinefelter
- 47XXY

Semne evidente în perioada adolescenței:

- băiat cu statura înaltă;
- vocea este înaltă;
- corpul are conformație de tip feminin (şolduri mai late decât umerii);
- prezența ginecomastiei;
- pilozitatea facială, axilară şi tronculară sunt absente sau sunt slab reprezentate;
- testicule mici, atrofice;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Confirmarea diagnosticului este realizată pe baza analizelor citogenetice şi a testărilor hormonale (testosteron – nivel scăzut, gonadotrofine hipofizare FSH şi LH - nivel crescut). Investigațiile citogenetice necesare sunt: testul cromatinei sexuale şi analiza cromozomică.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul cu testosteron trebuie început de la vârsta normală de debut a pubertății (12-13 ani la băieți) şi continuat, sub îndrumare endocrinologică pe tot parcursul vieții active. În general terapia cu androgeni creşte masa musculară, determină îngroşarea vocii şi apariția pilozității masculine, dar nu modifică aspectul şi funcția testicululor. În general, ginecomastia nu răspunde la tratament hormonal şi necesită tratament chirurgical. Tratamentul tulburărilor psihiatrice trebuie asigurat prin conlucrarea unui psihiatru şi a unui psiholog.

Eusebiu Vlad GORDUZA

2.
SINDROAME CU MICRODELEȚII

Sindromul Prader-Willi

- deleție a brațului lung al cromozomului 15 patern (del 15q11q13)

Semne evidente:

- hiperfagie cu obezitate dezvoltată gradual;
- statură mică;
- mâini şi picioare mici, mâini înguste în continuarea liniară a cubitusului,
- facies caracteristic: îngustarea diametrului bifrontal, ochi migdalați, gură mică, cu buza superioară subțire, comisuri bucale coborâte;
- saliva vâscoasă
- hipopigmentarea părului şi a pielii;
- retard mintal moderat

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic trebuie urmat de investigații citogenetice şi moleculare. Analiza cromozomială este necesară pentru identificarea rearanjamentelor cromozomiale care implică regiunea 15q11q13. Testul FISH (cu sonde specifice pentru regiunea specifică) poate evidenția microdeleția 15q11q13 iar testul de analiză a microsateliților poate identifica disomia uniparentală 15.

Evoluție şi prognostic. Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Pacienții cu sindrom Prader Willi ajung adesea la vârsta adultă dar, datorită complexității afecțiunii, necesită îngrijiri particulare şi multidisciplinare. În perioada de sugar hipotonia se soldează cu supt dificil şi retard motor. Este nevoie de tehnici speciale de alăptat, uneori de gavaj, adaptări care vor asigura o nutriție adecvată.

În copilărie, terapia cu hormon de creştere normalizează greutatea şi duce la creşterea masei corporale. Monitorizarea greutăţii, instituirea unei diete hipocalorice şi a unui program de exerciţii fizice, limitarea accesului la alimente sunt absolut necesare în contextul hiperfagiei care se poate solda cu obezitate. Deficienţele de vorbire trebuie evaluate, iar instituirea unui program educaţional îmbunătăţeşte statusul comportamental.

Tulburările de comportament se pot accentua la pubertate şi vârstă adultă, fiind necesară terapia medicamentoasă cu inhibitori de serotonină. Terapia cu calciu este eficientă pentru prevenirea osteoporozei. Tulburările de somn pot beneficia de terapie medicamentoasă.

La vârsta adultă obezitatea este elementul definitoriu al sindromului fiind răspunzătoare de deficienţele cardio-pulmonare, diabetul zaharat tip II, tromboflebite, edeme cronice. Evitarea obezităţii prin dietă, exerciţii şi programe instituite precoce în prima copilărie se soldează cu o longevitate normală. Hiperfagia nu poate fi controlată medicamentos.

Manifestările psihotice maniaco depresive pot apărea la adult şi necesită evaluare şi terapie psihiatrică.

Cristina SKRYPNYK

Sindromul Angelman (AS)

- deleție a bratului lung al cromozomului 15 matern (del 15q11q13)

***Semne evidente**:*

- ataxie, tremur al membrelor, mişcări de balans;
- comportament particular: râs paroxistic, excitabilitate, atenție redusă
- dismorfie craniofacială: occiput aplatizat, strabism, protruzia limbii, gură largă, dinți spațiați, mandibulă proeminentă;
- hipopigmentare iriană şi cutanată;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Suspiciunea clinică necesită o evaluare completă şi seriată a pacientului: consult neurologic clinic, paraclinic şi imagistic, consult oftalmologic, control radiologic, consult psihologic, consult gastroenterologic. Tehnicile citogenetice de înaltă rezoluție trebuie să constituie primul pas în investigarea pacienților diagnosticați clinic, pentru excluderea rearanjamentelor cromozomiale care implică regiunea critică 15q11.q13. Analiza de metilare a ADN poate identifica mai mult de 80% din pacienți. Dacă rezultatul este normal el trebuie urmat de analiza secvențională a genei UBE3A. Dacă analiza de metilare este pozitivă ea trebuie urmată de testul FISH pentru confirmarea sau infirmarea microdeleției regiunii critice. Testul FISH negativ necesită studiul polimorfismului ADN pentru diferențierea disomiei uniparentale de defectele de amprentare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Hiperreactivitatea, convulsiile, retardul mintal sever şi absența vorbirii sunt elementele clinice majore care trebuie monitorizate. Terapia anticonvulsivantă minoră, dieta cetogenică sunt necesare pentru controlul convulsiilor. Terapia fizică şi cea ocupațională pot îmbunătăți controlul motor fin. Logoterapia trebuie axată pe metode nonverbale de comunicare. Sedativele uşoare şi administrarea de melatonină pot fi utile în controlul tulburărilor de somn. Strabismul şi problemele ortopedice se por corecta chirurgical. Scolioza trebuie monitorizată, în special la pacienții cu ataxie severă, dependenți de scaunul cu rotile. Controlul dietei este necesar pentru prevenirea obezității.

Cristina SKRYPNYK

Sindromul Velocardiofacial (SVCF)

- deleția 22q11.2

***Semne evidente**:*

- microcefalia la 40% dintre cazuri
- dismorfia cranio-faciala;
- fața lungă, ariile malare şterse, nas cu rădăcina lată şi pătrată, lung, proeminent şi cilindric;
- gura mică şi adesea deschisă;
- buze subțiri iar buza superioară are forma de u inversat,
- urechi mici proeminente sub forma de cupă;
- fantele palpebrale scurte şi înguste

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic de SVCF nu este uşor deoarece sindromul prezintă un *spectru larg şi variabil de manifestări fenotipice*, de la formele grave, deseori letale (datorită malformațiilor cardiace şi/sau deficiențelor imune) la fenotipuri intermediare sau numai tulburări uşoare de dezvoltare şi anomalii faciale subtile sau vorbire hipernazală cu hipoparatiroidism tranzitor. Un alt element ce trebuie subliniat este faptul că *unele semne clasice ale VCFS sunt dependente de vârstă.* De aceea sindromul VCFS ar putea fi luat în discuție la noi-născuți/ sugari cu anomalii cardiace cono-truncale şi/sau secvență Robin dar şi la copii mai mari cu întârzieri în dezvoltare şi anomalii faciale sau ORL, dar fără semnele cardinale ale VCFS.

O serie de probe biologice ar putea fi utile pentru orientarea diagnosticului: calcemia, numărul de celule T, evaluarea eco-radiologică a mărimii timusului, ecografie renală.

În toate cazurile suspectate de SVCF, diagnosticul de certitudine se face prin *tehnicile de citogenetică moleculară* (FISH). Dacă se evidențiază deleția 22q11 atunci vor fi investigați ambii părinți, deoarece în 10-15% cazuri deleția poate fi prezentă la unul din părinți. Există însă şi rezultate fals negative la pacienți cu aspect tipic de SVCF, care s-ar putea explica fie prin deleții foarte mici sau chiar mutații punctiforme în regiunea 22q11, fără deleție, fie prin deleții în alți cromozomi (10q).

Posibilități de îngrijire şi tratament

Pacienții cu SVCF trebuie atent urmăriți şi monitorizați de o echipă multidisciplinară antrenată. Toți pacienții trebuie evaluați cardiologic (clinic, ecocardiografie, angiografie); malformațiile depistate sunt tratate conform procedurilor standard (inclusiv chirurgicale).

Dozarea calciului şi un bilanț imunitar se fac din primele săptămâni de viață pentru a depista şi trata hipoparatiroidia (care produce convulsii) sau deficitele imune.

Nou-născuții cu probleme de alimentare uşoare – prin insuficiență velopalatină – pot beneficia de tetine cu deschidere largă (ca şi prematurii) care să uşureze suptul, vor fi tapotați des (la 3-4 minute) pentru a regurgita iar durata suptului poate ajunge la 20-30 de minute. În cazurile severe se pot utiliza gavajul sau gastrostomia. Despicăturile depistate pot fi corectate chirurgical; otitele trebuie tratate atent pentru a evita afectarea funcției auditive.

Tulburările de învățare pot fi ameliorate utilizând exemple concrete şi divizând problemele complexe în părți componente. Tulburările de limbaj necesită tratament logopedic precoce. Tratamentul deficitului de atenție/hiperactivității trebuie atent supravegheat deoarece utilizarea de stimulante (precum metilfenidatul) creşte nivelul dopaminei în creier şi ar putea accentua problemele psihiatrice. Evaluările psihologice anuale şi terapia de susținere sunt extrem de utile.

Monica PÂNZARU, Mircea COVIC

Sindromul Miller-Dieker (Lisencefalie)

Semne evidente

Copiii cu Sindrom Miller – Dieker au greutate mică la naştere, cap de dimensiuni reduse şi față caracteristică: frunte înaltă, cu pliuri verticale sau rețea de pliuri în timpul plânsului, nas mic, buză superioară proeminentă, buze subțiri şi bărbie mică. Dinții apar de obicei mai târziu.

Uneori se asociază defecte cardiace, anomalii renale, defecte ale peretelui abdominal sau degete suplimentare.

Dezvoltarea psiho – motorie este sever afectată, cu convulsii şi manifestări neurologice (inițial hipotonie şi apoi spasticitate).

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există un tratament specific Sindromului Miller – Dieker. În ceea ce priveşte îngrijirea, copiii afectați trebuie hrăniți în poziție ridicată (cu capul mai sus decât restul corpului) şi menținuți în această poziție după masă, pentru a preveni trecerea laptelui din stomac în căile respiratorii. Dacă apare pneumonie de aspirație, aceasta se tratează agresiv cu antibiotice. Convulsiile se tratează cu terapia standard.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Suspiciunea de Sindrom Miller – Dieker (facies particular asociat cu retard mintal sever) trebuie urmată de efectuarea unei tomografii computerizate sau RMN cerebral. Investigațiile radioimagistice evidențiază aspectul caracteristic al creierului:

- suprafață netedă (lisencefalie) sau cu circumvoluții groase (pahigirie),
- zone anormale de substanță cerebrală (heterotopii),
- aspect global al creierului asemănător cu cifra 8,
- lipsa sau dimensiuni reduse ale corpului calos,
- calcificări mici pe linia mediană.

Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin teste citogenetice: inițial este indicată efectuarea unui cariotip, iar dacă regiunea 17p13.3 este normală, se pot face teste suplimentare pentru evidențierea unei microdeleții (ex. FISH).

Cristina RUSU

Sindromul Williams

Semne evidente:

- Facies particular „de spiriduş”: frunte lată, cu îngustare bitemporală, proeminența ariei periorbitale, epicantus, strabism, iris stelat, punte nazală deprimată, nas scurt, vârf nazal rotund, narine anteversate, hipoplazie malară, filtrum lung;
- copiii mici au obrajii bucălați şi mici, adulții au un facies lung;
- buze groase, gură largă, malocluzie, dinții spațiați, hipodonție, microdonție;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic pozitiv este susținut de o evaluare multi-disciplinară (genetician, cardiolog, oftalmolog, oto-rino-laringolog, neurolog, psiholog) şi trebuie confirmat de teste genetice: cariotip, pentru identifcarea rearanjamentelor cromozomiale care pot include regiunea 7q11.23, urmat de testul FISH cu sonde AND pentru regiunea critică deletată care include genele ELN, LIMK1.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Programul de management trebuie instituit precoce, pentru îmbunătățirea prognosticului şi reducerea riscurilor asociate sindromului.

Monitorizarea cardiovasculară anuală trebuie să aibă în atenție faptul că stenozele se pot agrava, necesitând intervenția chirurgicală, în special pentru stenoza aortică şi cea renală. Aceşti pacienți pot dezvolta complicații secundar anesteziei (inclusiv moarte subită), necesitând un consult anterior detaliat.

Hipertensiunea răspunde bine la tratamentul medicamentos, iar tensiunea arterială trebuie monitorizată comparativ la ambele brațe cel puțin o dată pe an.

Hipercalcemia poate contribui la iritabilitate, starea de vomă, constipație şi crampe musculare. Ea poate să apară la orice vârstă

iar urmărirea nivelului seric şi urinar al calciului trebuie făcută la fiecare doi ani. Preparatele multivitaminice prescrise în pediatrie conţin vitamina D şi nu se indică a fi administrate copiilor cu sindrom Williams. Hipercalcemia refractară la manevrele de dietă necesită administrarea de steroizi pe cale orală. Nefrocalcinoza sau hipercalciuria persistentă necesită tratament adecvat.

Strabismul trebuie corectat cu ochelari adecvaţi. Otitele recurente necesită timpanotomie şi tub de dren.

Tratamentul ortodontic va avea în vedere corecţia malocluziilor. Tratamentul dificultăţilor de alimentare din prima copilărie depinde de cauza acestora. Constipaţia trebuie atent tratată.

Medicaţia psihotropă poate avea efecte benefice în special pentru deficitul de atenţie. Evaluarea psihologică şi terapia psihiatrică pentru asistarea deficienţelor cognitive şi comportamentale trebuie individualizate pentru fiecare pacient.

Adulţii trebuie evaluaţi în vederea unui posibil prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, stenoză arterială şi trataţi corespunzător. Atenţie şi monitorizare necesită deficitul auditiv, hipotiroidismul şi diabetul zaharat.

Cristina SKRYPNYK

3.
SINDROAME DIVERSE

Sindromul X fragil (SXF)

Semne evidente:

- fața alungită, bărbie proeminentă, urechi mari şi proeminente;
- macrocefalie
- hiperactivitate cu deficit de atenție şi prezintă elemente de autism

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Suspiciunea de SXF poate fi urmată de un test pe rădăcina firului de păr sau pe o picătură de sânge întinsă pe o lamă de sticlă. Se caută prezența proteinei FMRP în celule. Dacă ea este prezentă, atunci persoana nu are SXF. Dacă însă proteina lipseşte, atunci individul ar putea avea SXF şi sunt necesare teste de confirmare. Diagnosticul de SXF este confirmat prin cariotip şi prin teste de ADN. Cariotipul evidențiază aspectul particular al cromozomului X (situs fragil). Testele moleculare (PCR, Southern blot) apreciază numărul de repetiții din gena FMR1.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Deocamdată nu există tratament care să se adreseze cauzei (genei anormale). Măsurile de terapie se adresează semnelor de boală. Întârzierea în dezvoltarea limbajului, ca şi repetarea stereotipă a unor cuvinte sau silabe trebuie urmărite şi tratate de logoped. Pentru răspunsul exagerat la factorii de mediu – părinții trebuie avizați asupra acestui aspect; inițial trebuie evitați stimulii excesivi, apoi copilul trebuie învățat treptat cu ei. Problemele legate de hiperactivitate şi deficit de atenție, ca şi elementele de autism, trebuie evaluate şi tratate de psiholog; dacă afectarea este deosebit de severă, copilul trebuie evaluat de psihiatru, care va indica tratamentul adecvat cu medicamente. Otitetele trebuie tratate cu antibiotice de către medicul ORL-ist. Complicațiile ortopedice trebuie evaluate şi tratate de medicul ortoped.

Cristina RUSU

Sindromul Treacher Collins - Franceschetti (STCF)

Semne evidente:

- subdezvoltarea oaselor feței, subdezvoltarea mandibulei – micrognația;
- aspectul caracteristic este cel de facies în „cioc de pasăre”;
- macrostomie – mărirea fantei labiale;
- modificări ale irisului ca formă, mărime, poziție (centrică sau excentrică), structură (prelungiri ale pupilei în iris, ca nişte fisuri) ce caracterizează afecțiunea numită coloboma;
- malformații ale urechilor care pot fi unilaterale, incomplete;
- prelungirea liniei părului până pe obraz;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este clinic, bazat pe asocierea dismorfismului caracteristic şi a surdității de transmisie. În formele fruste semnele clinice pot fi neconvingătoare. Examenul radiologic (radiografia de profil) evidențiază modificările tipice ale mandibulei.

Identificarea mutației este încă în stadiu de cercetare dar studiul molecular prin metoda indirectă poate contribui la sfatul genetic în formele familiale.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul de reconstrucție plastică a țesuturilor dure şi moi faciale se face prin diverse şi repetate intervenții chirurgicale, care pot începe de la 5-7 ani şi se recorectează odată cu creşterea individului. În acest domeniu grefele osoase, sau adiția de os (pentru zone mai mici de malformație) sunt urmate de intervenții de reconformare a obrajilor şi bărbiei prin adiție de grăsime propie. Intraoral este necesar tratamentul ortodontic, dar şi cel stomatologic curativ şi profilactic. Igienizarea optimă a cavității bucale are un rol deosebit de important pentru a preveni apariția unor afecțiuni orale sau respiratorii. Există o serie de tratamente ortodontice cu tracțiuni externe ale oaselor

maxilare, care pot determina o dezvoltare, creştere dirijată a acestor oase.

Alte corecturi plastice şi reconstructive se adresează urechilor şi ochilor.

Toate acestea au menirea de restabilire a funcţiilor, de reintegrare în societate a acestor bolnavi, marcaţi profund de o boală atât de vizibilă.

Pentru succesul unei terapii trebuie să acţioneze: un genetician, un pediatru, un anestezist, un chirurg maxilo facial si unul cu profil de estetică facială, un oftalmolog, un radiolog, un medic de medicină dentară pediatrică şi un ortodont, un ORL-ist, un psiholog, un logoped.

Cristina Maria BORŢUN

Sindromul Noonan

Semne evidente:

- statura mică, gât scurt şi lat, torace lat
- iniţial fruntea este înaltă, ochii sunt depărtaţi şi orientaţi în jos şi în afară, iar urechile sunt jos situate; gâtul este scurt, cu exces de piele; ulterior faţa devine triunghiulară, cu trăsături uşor grosiere;
- strabism, tulburări de vedere sau nistagmus;
- drenajul apei din ţesuturi nu se face corespunzător, de aceea mâinile şi picioarele pot fi edemaţiate (umflate);
- pielea poate fi aspră; părul este ondulat, lânos, rar

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic de Sindrom Noonan se stabileşte atunci când se asociază semnele clinice caracteristice. La momentul stabilirii diagnosticului sunt recomandate următoarele:

- Măsurarea înălţimii, greutăţii şi capului copilului şi înscrierea datelor pe un formular cu curba de creştere;
- Examen clinic şi neurologic complet;
- Examen cardiologic, inclusiv EKG (electrocardiogramă) şi ecocardiografie;
- Examen oftalmologic;
- Evaluarea auzului şi a coagulării sângelui;
- Ecografie renală şi examen de urină dacă se găsesc anomalii ale rinichilor;
- Evaluare clinică şi radiologică a toracelui şi coloanei vertebrale.

Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin teste moleculare, efectuate pe ADN-ul extras din sânge. Se caută întâi anomaliile genei PTPN11, iar dacă aceasta se dovedeşte a fi normală, se caută gena SOS.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Deocamdată nu există un tratament adresat cauzei Sindromului

Noonan. Măsurile de terapie se adresează simptomelor. Pentru dificultățile de alimentare se face tratament standard. Hipotonia (copil moale) se tratează cu fizioterapie şi terapie ocupațională cu rezultate bune, dacă se depistează întârziere psiho- motorie se recomandă programe de stimulare precoce şi educație adecvată.

Anomaliile vasculare se tratează chirurgical, cardiomiopatia hipertrofică se tratează medicamentos (blocante ale canalelor de calciu). În cazul intervențiilor sângerânde (ex scoaterea amigdalelor, tratament stomatologic etc) se recomandă tratament cu antibiotice pentru prevenirea endocarditei.

Se recomandă evitarea Aspirinei, dacă pacientul are anomalii ale coagulării, se face tratament individualizat. La copiii cu picioare edemațiate (umflate) se recomandă măsuri de igienă locală, încălțăminte potrivită, examinarea zilnică a degetelor şi folosirea de soluții dezinfectante.

Pentru testicul necoborât se face tratament injectabil cu gonadotrofină corionică umană; dacă nu se obțin rezultate, trebuie făcută corecția chirurgicală până la vârsta de 4 ani. Otitele se tratează cu antibiotice, dacă a apărut scăderea auzului, se recomandă proteza auditivă.

Cristina RUSU

Sindromul Smith-Lemli- Opitz (SLOS)

Semne evidente:

- craniu de dimensiuni mai mici decât normal (microcefalie);
- pleoapele superioare căzute pe ochi (blefaroptoză);
- degete alipite (sindactilie);
- urechi jos implantate, limbă de dimensiuni mici;
- mandibulă de dimensiuni mici (micrognație);

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Stabilirea diagnosticului necesită istoricul familial complet, istoricul medical al familiei, examinare fizică completă, care să includă curba de creştere şi să urmărească prezența anomaliilor congenitale şi a tulburărilor neurologice precum şi evaluare nutrițională.

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor clinice şi are la bază detectarea raportului crescut dintre 7-dehidrocholesterol (7-DHC)/ colesterol seric. Alte investigații utile la pacienții cu SLOS: RMN sau CT cerebral pentru decelarea malformațiior creierului, ecografie genitourinară, ecografie abdominală, bariu pasaj pentru decelarea stenozei pilorice, radiografie abdominală şi biopsie rectală (pentru suspiciunea de boala Hirschprung), radiografie cardiopulmonară- pentru malformațiile cardiace şi pulmonare.

Concentrația serică a colesterolului este mică în 90% din cazuri. Testele de genetică moleculară sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului la cei cu rezultate biochimice incerte, detectarea stării de purtătoare a genei şi pentru diagnosticul prenatal.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

SLOS nu poate fi vindecată la ora actuală, de aceea cunoaşterea problemelor cu care se confruntă copilul afectat este deosebit de importantă pentru membrii familiei sale.

Unii dintre copii au dificultăți de supt sau de înghițire şi necesită intervenția medicului pentru a putea fi hrăniți corespunzător. Monitorizarea creşterii în înălțime şi greutate este un aspect important al urmăririi copiilor cu SLOS.

Urmărirea scaunului este obligatorie, deoarece absența sa, asociată cu distensia abdominală (creşterea în volum a abdomenului) sau alte semne de obstrucție intestinală obligă la prezentarea de urgență la medic. Suplimentarea cu colesterol ameliorează creşterea, scade manifestările cutanate ale bolii (raş, fotosensibilitate) şi ameliorează comportamentul. Nu s-au depistat efecte nefavorabile ale administrării colesterolului. Expunerea la soare trebuie evitată.

Corecția chirurgicală a defectelor congenitale precum palatoschizis, malformațiile de la nivelul membrelor, malformațiile de cord, anomalii genitale trebuie avută în vedere la fiecare caz în parte.

Delia MIHAILOV

Sindromul Rett (SR)

Semne evidente:

- pierderea capacității de a-şi folosi mâinile între 6 luni şi 2,5 ani;
- mişcări repetate ale mâinilor, stereotipe, ca şi cum s-ar spăla
- copilul devine izolat, nu mai comunică, îşi pierde limbajul;
- atrofia muşchilor şi deformarea mâinilor şi picioarelor;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic de SR se stabileşte pe baza unui scor de diagnostic care include criterii necesare, criterii de susținere şi criterii de excludere. Scorul respectiv este prezentat în cele ce urmează:

1. Criterii necesare:

- Evoluție normală în timpul sarcinii şi imediat după naştere;
- Dezvoltare psiho- motorie normală în primele 6 luni;
- Cap de dimensiuni normale la naştere;
- Scăderea creşterii capului după naştere;
- Pierderea capacității de a-şi folosi mâinile între 6 luni şi 2,5 ani;
- Mişcări repetate ale mâinilor;
- Copilul devine izolat, nu mai comunică, îşi pierde limbajul;
- Afectarea mersului;

2. Criterii de susținere:

- Respirație anormală când copilul este treaz;
- Scrâşnit din dinți;
- Anomalii de somn de la vârsta de câteva luni;
- Anomalii musculare (tonus anormal, atrofii);
- Tulburări de circulație periferică;
- Încurbarea progresivă a coloanei (cifoză sau scolioză);
- Creştere insuficientă;
- Mâini şi picioare mici şi reci;

3. *Criterii de excludere:*

- Semne de depunere în țesuturi, inclusiv ficat şi splină mari;
- Cataractă, afectarea retinei sau atrofia nervului optic;
- Istoric de afectarea a creierului la naştere sau după naştere;
- Confirmarea unei boli de metabolism sau a unei boli neurodegenerative;
- Afectare neurologică prin lovirea capului sau infecții

După ce se stabileşte suspiciunea clinică de SR, diagnosticul este confirmat prin teste moleculare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Deocamdată nu există un tratament adresat cauzei SR. Măsurile de terapie se adresează simptomelor. Sunt indicate metode alternative de comunicare; în timpul şedinţelor de terapie trebuie evitate agitația şi distragerea atenției şi se imobilizează uşor mâinile pentru a creşte comunicarea iar pentru a stabili contact vizual terapeutul se aşează în fața copilului. Se poate încerca reglarea ritmului somnului cu melatonină. Se recomandă terapia prin muzică.

Fetele cu SR sunt foarte sensibile la medicamente antiepileptice, de aceea sunt indicate doze mici.

Pentru spasticitate se poate încerca tratament cu Botox, dar efectul este limitat în timp. Osteoporoza apare frecvent la fetele cu SR; poate necesita tratament cu vitamina D, calciu şi bisfosfonați.

Dacă se înregistrează modificări ale electrocardiogramei (prelungirea QT) este indicată folosirea de Propanolol, dar şi evitarea unor medicamente (Cisaprid, antidepresive triciclice).

Cristina RUSU

Sindromul Bardet-Biedl

***Semne evidente**:*

- afectarea oculară;
- obezitatea;
- defecte la nivelul membrelor (polidactilia, brahidactilie, sindactilie parțială, clinodactilie;
- talia poate fi afectată (statură mică);
- defecte de vorbire;
- dinți mici, smalț hipoplazic şi rădăcini dentare scurte;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului este necesară o examinare completă, care să includă curba ponderală şi să urmărească prezența anomaliilor congenitale menționate, inclusiv a retardului mental. Investigații utile pentru diagnosticarea şi urmărirea pacienților cu SBB sunt: Electroretinogramă/răspunsuri vizuale evocate, Ecografie renală, Urografie, Electocardiogramă şi ecografie cardiacă, Teste moleculare pentru excluderea sindromului Prader-Willi; Tomografie computerizată/rezonanță magnetică nucleară cerebrală şi/sau renală, Electroencefalogramă, Examen psihologic, Consult logopedic

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

În prezent nu există un tratament curativ (care să vindece boala), dar tratamentul simptomatic, poate să amelioreze simptomele. Acesta se referă în principal la anomaliile oftalmologice, renale, la obezitate şi complicațiile sale (diabet, hipertensiune), care trebuie monitorizate atent şi tratate de către medicul specialist. Corecția chirurgicală a defectelor congenitale precum malformațiile de la nivelul membrelor sau eventualele malformații de cord trebuie avută în vedere la fiecare caz în parte.

Importanță deosebită au unele măsuri ce pot să reducă sau să evite complicațiile: consiliere psihologică, consult şi eventual teste genetice, asistență socială.

Delia MIHAILOV

Sindromul Poland (SP)

Semne evidente:

- absența mușchiului serratus sau a mușchiului extern oblic; asimetrii ale sternului, cu depresiuni la nivelul acestuia și rotație spre partea afectată; asimetrii ale mebrului superior cu agenezii de humerus, radius, ulna și scapula.
- deformități ale mâinii: brahidactilie, sindactilie, ectromelie;
- malformații ale diafragmului: hernie diafragmatică, agenezie de diafragm;
- sânul poate fi afectat: aplazie, hipoplazie, amastie, atelie. Se poate constata absența părului axilar și a grăsimii subcutanate.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este de obicei clinic și constă în observarea hipoplaziei sau absenței mușchiului pectoral mare precum și a malformațiilor frecvente ale membrului superior de partea respectivă. Examenul radiologic are un rol important în depistarea malformațiilor asociate, cu preponderență osoase. Ecografia este utilă în cazul suspiciunii de malformații viscerale. Computer tomografia (CT) este utilă în cazul malformațiilor cutiei toracice și este de obicei indicată preoperator pentru a se stabili gradul, severitatea și modalitatea ideală de corecție.

Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

Indicația de tratament chirurgical în cazul SP se referă la cazurile care prezintă una sau mai multe anomalii, din următoarele categorii:

- Probleme de natură estetică,
- Probleme funcționale,
- Scolioză,
- Mișcări paradoxale ale peretelui toracic de partea afectată cu herniere a țesutului pulmonar,
- Lipsa de protecție la nivelul peretelui toracic în cazul în care pacientul practică sporturi sau activități cu pericol de traumatism.

În ceea ce privește malformațiile mâinii, cum ar fi, sindactilia, acestea trebuie corectate în perioada pediatrică, în jurul vârstei de 1 an, în timp ce malformații mai complexe ale brațului şi antebrațului, în funcție de grad şi severitate variază de la caz la caz. Problema stabilizării peretelui toracic apare în cazurile în care aplazia sau hipoplazia unor arcuri costale anterioare duce la respirație paradoxală. În rest, reconstrucția parietală toracică cu lambou muscular de mare dorsal rezolvă integral problema estetică şi protejează structurile subiacente.

Andrei RĂDULESCU

Sindromul CHARGE

Semne evidente:

- coloboma este definită ca absența totală sau parțială a irisului sau retinei;
- malformațiile auriculare pot interesa pavilionul auricular, urechea medie sau urechea internă fiind asociate frecvent cu afectarea funcției auditive;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Suspiciunea de sindrom CHARGE implică examenul clinic obiectiv pe aparate şi sisteme şi confirmarea diagnosticului în urma evidențierii malformațiilor amintite prin consult interdisciplinar: chirurgical, oftalmologic, ORL, cardiologic, genetic, neurologic, psihiatric şi investigații paraclinice. Pentru confirmarea diagnosticului este nevoie de prezența a cel puțin 3 semne cardinale sau 2 semne cardinale şi 3 anomalii minore asociate.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul pacientului cu sindrom CHARGE începe încă din maternitate şi implică munca în echipă, îngrijire specială şi urmărire la distanță. În prezența manifestărilor respiratorii în timpul alimentației trebuie verificată permeabilitatea căilor respiratorii şi odată cu aceasta se poate decela prezența atreziei coanale uni sau bilaterale. Tratamentul constă în plasarea unor stenturi coanale prin orificiile preformate. În cazul unei insuficiențe respiratorii acute cu atrezie coanală bilaterală poate fi necesară traheostomie temporară. Deoarece tratamentul chirurgical se efectuează în condiții de anestezie generală, consultul cardiologic preoperator este obligatoriu. Malformațiile cardiace implică colaborarea cu cardiologul pediatru care efectuează ECG, ecografie cardiacă şi poate institui în primă fază tratament medicamentos. Malformațiile cardiace grave impun expectativă. Tratamentul oftalmologic în coloboma se adresează viciilor de refracție sau aspectului estetic necesitând tratament chirurgical doar pacienții care au asociat dezlipire de retină sau strabism.

În tratamentul malformațiilor genitale chirurgul pediatru şi endocrinologul au un rol important. În tratamentul ectopiei testiculare sau a criptorhidiei se inițiază tratament hormonal după explorări imagistice-ecografie, CT abdominal, dozări hormonale fără a omite investigațiile pentru aparatul renal.

Malformațiile auriculare sunt tratate etapizat. Sugarii cu sindrom CHARGE sunt frecvent tratați pentru otite medii acute. După vârsta de 1 an se corectează malformațiile pavilionului auricular. Urmează dispensarizarea pacientului la care se efectuează audiograme repetate, timpanometrie, CT cranian şi tratamente chirurgicale adecvate modificărilor prezente.

Eugen BOIA

Sindromul Pierre-Robin (SPR)

Semne evidente:

- hipoplazie mandibulară (micrognație);
- glosoptoză;
- despicătură velo-palatină în 80% din cazuri;
- mandibula proiectată posterior, mentonul șters;
- buza inferioară şi mentonul sunt mult retrase față de buza superioară;
- gura este întredeschisă;
- planşeul bucal apare şters şi ridicat;
- defect palatinal, copilul respiră greu – dispneic, polipneic, cu retracția sternului în inspir şi tiraj intercostal;
- capul flectat dorsal pentru a uşura respirația;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul poate fi stabilit cu uşurință în cadrul secției de neonatologie pe baza semnelor clinice descrise, evidente la examenul clinic obiectiv şi în prezența dificultăților respiratorii.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Aceste cazuri trebuie preluate încă din maternitate, medicul de familie având un rol important în referirea către specialişti; tratamentul trebuie efectuat în centre cu experiență corespunzătoare, individualizând tratamentul şi urmărind fiecare caz în parte.

În formele uşoare se indică alimentația cu mandibula ridicată anterior şi în decubit lateral drept şi poziționarea între mese permanent în decubit ventral sau lateral, cu evitarea decubitului dorsal în primele două luni.

În cazurile grave se indica intervenție chirurgicală de fixare în poziție anterioară a limbii. Firele se extrag după 2-3 luni, timp în care se corectează în mare parte insuficiența respiratorie. Traheostomia este necesară în cazurile cu detresă respiratorie severă, de cauză obstructivă. Mandibula se corectează până la vârsta de 2-3 ani, înainte de instalarea unui ritm de creştere mai accelerat.

Închiderea defectului buzei superioare (cheiloplastia), asociată de cele mai multe ori cu corecția malformației nazale, intervenție care se efectuează după 3-6 luni iar la 12 -18 luni urmează închiderea palatului dur şi moale. Grefele osoase alveolare sunt indicate în momentul premergător apariției dentiției definitive (7-10 ani), pentru corectarea despicăturii de la nivelul maxilarului superior. Chirurgia secundară (5-16 ani) include, în funcție de necesități: retuşuri ale cicatricei labiale, rinoplastii, închiderea fistulelor palatine, faringoplastie pentru insuficiența velofaringiană, chirurgie ortognatică.

Logopedul este de asemenea o verigă importantă în echipa care tratează sindromul Pierre-Robin iar tratamentul vorbirii se începe în jurul vârstei de 3 ani. Copilul va fi antrenat să vorbească rar şi cu forță pentru a minimiza hipernazalitatea. Consoanele sunt mai dificil de articulat.

Se impune consultul ORL periodic, otitele fiind frecvente la copiii cu sindrom Pierre-Robin.

Tratamentul ortodontic este fundamental şi urmărirea ortodontică se efectuează în paralel, facilitând repararea chirurgicală, urmărind alinierea dentară corespunzătoare şi ocluzia adecvată.

Specialiştii cheie ai echipei sunt chirurgul, logopedul şi ortodontistul.

Suportul psihologic se impune încă din şcoală, pentru o dezvoltare socială adecvată; de cele mai multe ori este necesară psihoterapia şi pentru familie.

Eugen BOIA

Sindromul Aarsksog (SA)

Semne evidente:

- anomalii la nivelul feței, degetelor;
- la copilul mic fața este rotundă, cu inserție în unghi a părului pe frunte, ochi îndepărtați (hipertelorism), imposibilitatea de a deschide ochii mari (ptoză palpebrală), nas scurt, gură relativ mare şi urechi înguste;
- la copilul mare, odată cu erupția dentiției definitive, apar probleme ortodontice (dinții sunt înghesuiți, copilul are nevoie de aparat dentar).
- la adult fața se alungeşte şi devine triunghiulară.
- mâinile sunt scurte şi late, degetele sunt ondulate când sunt întinse (în extensie), scurte şi sunt lipite printr-o membrană (pterigii interdigitale); picioarele sunt scurte şi late, frecvent fiind deviate spre interior (metatarsus adductus), iar degetele sunt scurte

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de Sindrom Aarskog se stabileşte pe baza semnelor clinice. Fiind vorba de o boală rară şi uneori tabloul clinic fiind discret, o parte din cazuri rămân nediagnosticate. Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin teste moleculare – teste de ADN care să aprecieze anomaliile survenite în gena FGD1.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Sindromul Aarskog nu are, în acest moment, un tratament curativ. În consecință, toate eforturile sunt îndreptate spre tratamente şi măsuri atente de îngrijire care pot evita sau reduce consecințele şi complicațiile acestei boli.

Acestea includ:

• Corecție chirurgicală a ptozei palpebrale (pleoape căzute); ulterior copilul trebuie reevaluat anual de oftalmolog (inclusiv cu aprecierea acuității vizuale), uneori putându-se asocia tulburări de vedere;

• Corecție chirurgicală sau prin aparat ghipsat pentru metatarsus adductus (picior strâmb); ulterior copilul trebuie reevaluat anual de ortoped;

• Intervenție chirurgicală pentru testiculi necoborâți până la vârsta de 4 ani (cel târziu); dacă nu se intervine la timp poate apare sterilitate sau degenerare malignă;

• Folosirea unui aparat dentar pentru corectarea poziției dinților definitivi;

• În cazurile în care se asociază retard mintal, este foarte utilă coordonarea de către psiholog – face evaluarea inițială, dă sfaturi familiei privind educația necesară și face reevaluare periodică pentru a aprecia progresul copilului.

Cristina RUSU

Sindromul Oro-Facio-Digital (OFD tip I-X)

Semne evidente:

- limbă parțial despicată în doi sau trei lobi, frenule multiple, hamartoame ale limbii (malformații cu aspect tumoral), despicătura mediană a buzei superioare, uneori, și despicătura cerului gurii, anomalii dentare, în special pentru dinții anteriori (lipsa incisivilor centrali și laterali, canini ectopici, malocluzii), carii multiple.
- asimetrie facială, cantul intern al ochiului deplasat lateral, rădăcina nasului lățită dând impresia de ochi depărtați (hipertelorism), asimetria aripioarelor nazale, maxilare puțin dezvoltate, chisturi sebacee pe pielea feții și urechi, piele uscată, păr rar, aspru și uscat pe scalp;

S***tabilirea diagnosticului /Metode de diagnostic***

Examinarea clinică și radiologică (radiografii scheletice, dentare, pulmonară) pot preciza diagnosticul. Tomografia computerizată facilitează detectarea anomaliilor renale. Se recomandă examen oftalmologic, examen auditiv și examen neurologic. În cazul OFD I este disponibil testul genetic molecular de identificare a mutațiilor genei OFD1.

Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

Sindroamele OFD nu pot fi vindecate dar există tratamente care pot ameliora starea pacientului. Nu există un tratament specific fiecărui tip de sindrom OFD și de regulă, tratamentul este direcționat de semnele și simptomele specifice fiecărui caz în parte. Terapia urmărește corectarea chirurgicală a trăsăturilor dismorfice, în primul rând, despicăturile labiopalatine care crează probleme de hrănire și respirație nou-născutului. Se asociază tratament ortodontic, protetic sau implant dentar pentru corectarea anomaliilor dentare. Tratamentul ortopedic este indicat în unele cazuri cu anomalii scheletice. Tratament neurologic este indicat pentru tulburările neuromusculare. Este necesar un control periodic și regulat efectuat de oftalmolog și audiolog pentru evaluarea și corectarea defectelor de vedere și auz. În cazul afectării renale se recomandă dializă sau transplant renal.

Emilia SEVERIN

Sindromul EEC

Semne evidente:

- anomaliile mâinilor şi picioarelor sunt cel mai frecvent semn clinic observat la 84% dintre pacienţii cu sindrom EEC: anomaliile bilaterale ale mâinilor şi picioarelor variază de la sindactilie (lipirea între ele a două sau mai multe degete) până la ectrodactilie (absenţa parţială sau totală a unuia sau a mai multor degete – dacă se asociază şi fuziunea degetelor prezente şi despicăturile porţiunii mijlocii a mâinii sau piciorului apare o malformaţie numită „cleşte de homar”);
- reducerea lichidului lacrimal predispune la infecţii oculare, inflamaţii ale conjunctivei şi pleoapei (blefaroconjunctivită), micşorare a deschiderii pleoapei (blefarofimoză), sprâncene şi gene rare şi depigmentate, hipersensibilitatea ochiului la lumină (fotofobie);
- maxilar superior puţin dezvoltat (hipoplazic), despicătura buzei şi/sau a cerului gurii (cheiloschisis şi/sau palatoschisis), anomalii dentare (absenţa unor dinţi, dinţi mici şi conici, defecte de formare a smalţului dentar) şi carii multiple şi cu evoluţie rapidă, anomalii ale glandei salivare parotide care duc la scăderea cantităţii de salivă şi apariţia gurii uscate (xerostomie) care favorizează formarea cariilor dentare;
- părul capului este fin, rar, se rupe uşor, de culoare deschisă;
- pielea este uscată, subţire, deschisă la culoare, cu transpiraţie redusă, iar la nivelul palmei şi talpei piciorului este îngroşată (hipercheratoză);

S***tabilirea diagnosticului/Metode de diagnostic***

Stabilirea diagnosticului se bazează pe prezenţa semnelor clinice şi a testelor moleculare. Semnele clinice evidente la naştere (ectrodactilia şi despicăturile buzei şi palatului) facilitează diagnosticul precoce. Alteori, semnele clinice nu sunt foarte evidente şi sunt necesare examene radiologice, oftalmologice, dermatologice suplimentare. Evaluări ecografice ale aparatului genitourinar sunt

necesare pentru evidențierea oricărei anomalii. Diagnosticul clinic poate fi confirmat de testele genetice pentru identificarea prezenței genei mutante.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul este de regulă orientat spre corectarea malformațiilor şi este realizat de către o echipă de specialişti (chirurg plastician, ortoped, ortodont, oftalmolog, dermatolog, nefrolog, orl-ist, psiholog) în etape succesive. Chirurgia plastică poate corecta încă din primii ani de viață despicăturile labiopalatine. Corecția canalelor lacrimale este obligatorie şi se recomandă folosirea lacrimilor artificiale. Anomaliile mâinilor şi piciorelor sunt corectate chirurgical şi ortopedic fiind necesară şi terapia recuperatorie. Anomaliile dentare pot fi corectate prin protezare sau implant. În cazul xerostomiei se folosesc înlocuitori ai salivei.

În cazul pacienților cu hipoacuzie se recomandă reabilitarea şi terapia auditivă şi fonatorie (logopedie). Creme emoliente sunt recomandate pentru a remedia uscăciunea pielii.

Sunt necesare evaluări regulate cu monitorizarea dezvoltării fizice şi neuro-comportamentale pentru a preveni apariția complicațiilor. Părinții şi familia copilului cu sindrom EEC au nevoie de ajutor pentru a depăşi problemele practice, materiale şi psihologice legate de tratamentul şi îngrijirea copilului cu sindrom EEC. Accesul la informație, comunicarea cu familii aflate în situații similare şi existența asociațiilor de boli rare pot ajuta părinții la rezolvarea acestor probleme.

Emilia SEVERIN

Sindromul Kabuki

Semne evidente:

- ochi mari (fante palpebrale lungi), pleoapa de jos întoarsă în partea externă (spre ureche), nas turtit şi urechi mari şi proeminente;
- la nivelul palmelor se înregistrează aspectul particular al degetelor, pulpa degetului fiind mai proeminentă decât restul degetului („degete fetale"), dar şi modificarea amprentelor (dermatoglifelor);

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Deocamdată nu există tratament specific Sindromului Kkabuki. Măsurile de terapie se adresează semnelor de boală. Înălţimea, greutatea şi perimetrul cranian se măsoară la fiecare control şi se trec pe curba de creştere. La cei cu viteză de creştere anormală se evaluează hormonul de creştere şi tiroida. Dacă există probleme de alimentare se caută refluxul gastro- esofagian şi se dau alimente mai groase, copilul fiind ţinut cu capul ridicat.

Copilul trebuie urmărit de un psiholog, care să indice măsurile de intervenţie precoce adecvate. Dacă se asociază autism, copilul se trimite la psihiatru, care va indica terapia corespunzătoare.

La copiii cu hipotonie este indicată fizioterapia. Convulsiile se tratează folosind terapia standard. Anomaliile cardio- vasculare şi renale trebuie urmărite de cardiolog şi respectiv nefrolog pediatru.

Începând de la preşcolar este indicată evaluarea perioadică a auzului. Dacă apare scăderea auzului trebuie luate în considerare proteza auditivă şi şcolarizarea specială. Dacă se înregistrează anomalii dentare, copilul va fi urmărit şi tratat de către ortodont.

La copiii cu luxaţie de şold se face tratament standard de către ortoped;

Anomaliile imunologice se urmăresc şi se tratează de către imunolog.

Cristina RUSU

Angioedemul ereditar (AEE)

Este o afecțiune imunologică rară (~1:50 0000). Este cauzată de deficiența concentrației sau funcționalității primei enzime din cascada complementului, C1 inhibitor esteraza (C1-INH);

AEE este medit genetic, deci cu anamneza familială sugestivă (excepție fac cazurile de mutație spontană, aproximativ 25% din cazuri). În absența tratamentului specific, pacienții au un risc de deces prin edem laringian de aproximativ 30%;

Atacurile pot fi declanşate de traumatisme minore, menstruație, pilule; contraceptive, tratamente cu estrogeni, stres, infecții, unele medicamente (de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei);

În majoritatea cazurilor simptomele debutează până la vârsta de 20 de ani. Atacurile pot apărea săptămânal sau cu pauze de până la un an;

Poate fi diagnosticat greşit cu uşurință;

Recunoaşterea acestei boli este imperativa, la fel ca disponibilitatea medicației adecvate, deoarece această formă de angioedem nu răspunde la antihistaminice, corticosteroizi sau adrenalina.

Simptome

Cel mai frecvent: **angioedem cutanat fără urticarie.**

Abdominale (>90% din cazuri): dureri colicative atroce recurente, grețuri, vărsături ce mimează abdomenul acut (pacienții fiind frecvent supuşi unor intervenții chirurgicale inutile); ascita este frecventă; sunt cauzate de edemul peretelui intestinal si al mezenterului;

Edem laringian (50% din cazuri): un risc de deces de 30%;

Caracteristic, atacurile sunt recurente, se instaleaza treptat in decurs de cateva ore, cresc in intensitate in 12-24 se ore si se amelioreaza lent in 2-5 zile;

Cum se trateaza pacientul cu AEE?

In atac: concentrat de C1-INH (inca nu este disponibil in Romania) sau plasma proaspat congelata;

La adult, profilactic poate fi administrat cronic androgen atanuat (Danazol) sau acid tranexamic;

Edemul laringian sever poate necesita traheostomie sau intubare;

In atacul adbominal se pot administra antialgice, antiemetice si perfuzii;

Când ne gandim la AEE si trimitem la specialist?

Determinarea concentratiei si functiei de C1 INH este obligatorie in cazurile cu angioedem care:

- nu se asociază cu urticarie
- nepruriginos
- este recurent
- durata > 24 ore
- nu răspunde la antihistaminice, corticosteroizi şi adrenalină
- apar dureri abdominale colicative recurente inexplicanil, cu o durată de peste 6 ore
- are localizare laringiana recurenta
- are anameză familială
- se asociază cu C4 scăzut.

Dumitru MOLDOVAN

4.
BOLI OSOASE CONSTITUȚIONALE

Boala exostozelor multiple

***Semne evidente*:**
- talie mică;
- excrescență osoasă dură, fixă, situată la nivelul extremităților oaselor lungi ale membrelor, la joncțiunea între corpul osului şi extremitatea sa (regiunea metafizară);
- pot apare şi deformări ale oaselor mâinii şi piciorului;
- sunt posibile deformații ale membrelor, în special deformația antebrațului şi a pumnului, cu deviația spre exterior a mâinii, legată de o răsucire a cubitusului sau deformația gambei (genu valgum);

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza examenului clinic, completat de radiografii osoase care nu sunt utilizate decât pentru exostozele localizate în regiuni greu accesibile examenului clinic. Informativitatea tomografiilor sau a investigațiilor RMN este redusă, la acestea recurgându-se doar în cazul localizărilor vertebrale. Boala exostozelor multiple poate fi confirmată şi prin teste de genetică moleculară, care pot pune în evidență mutația, în proba de sânge a bolnavului dar acest teste nu sunt indispensabile diagnosticului.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

În lipsa manifestărilor clinice invalidante boala exostozantă nu pretinde un tratament special. În marea lor majoritate, bolnavii vor necesita, într-un anumit moment al vieții, un tratament, care nu poate fi decât chirurgical. Numărul intervențiilor chirurgicale de care un bolnav are nevoie pe parcursul vieții sale variază de la o persoană la alta. Tratamentul bolii exostozante constă în înlăturarea exostozelor foarte voluminoase, care determină dureri, limitări

articulare, compresiuni nervoase sau vasculare sau deformații osoase masive. O urmărire atentă a persoanelor afectate permite stabilirea momentului optim al intervenției şi prevenirea unor complicații cum ar fi dislocațiile articulare.

Dragoş ŞTEFĂNESCU, Maria PUIU

Acondroplazia

Semne evidente:

- membrele sunt scurte în raport cu toracele şi craniul, a cărui creştere este normală;
- talia finală poate atinge 130 cm±10 cm, disproportionata;
- creşterea oaselor feţei este şi ea perturbată, determinând un facies caracteristic, capul pare mare iar fruntea este înaltă.
- dificultăţi de prindere, legate de membrele superioare scurte, mâini în formă de trident;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul poate fi stabilit la naştere, pe baza semnelor clinice (membre scurte) şi a examenului radiologic. Diagnosticul de certitudine al acondroplaziei poate fi confirmat prin teste de genetică moleculară. Aceste teste pot fi efectuate şi antenatal, în cazul descendenţilor unui părinte afectat.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

În acest moment nu există nici un tratament medicamentos care să rezolve deficitul de creştere la copiii acondroplazici. Hormonul de creştere nu este un tratament activ. Există unele scheme terapeutice care ameliorează viaţa acestor copii :

- kineziterapia permite dezvoltarea musculaturii dorsale şi abdominale şi se opune deformărilor osoase
- tratamentele chirurgicale permit rezolvarea unor complicaţii cum ar fi compresiunea medulară şi sunt utile pentru redresarea unor eventuale deformaţii ale membrelor (osteotomie)
- regimul alimentar în cazul bolnavilor supraponderali, situaţie destul de frecventă, mai ales în copilărie
- urmărirea riguroasă a infecţiilor ORLîn perioada copilăriei şi tratarea energică a infecţiilor recidivante.
- tratamente chirurgicale dure pot fi propuse în cursul adolescenţei, în încercarea de alungire a membrelor. Vârsta optimă este în jur de 12 ani. Este nevoie de cel puţin un an

pentru a câştiga 10 cm. Această alungire se practică la nivelul oaselor membrelor inferioare, la nivelul gambei (tibia) şi ale coapsei (femur). Aceste 4 oase nu pot fi prelungite în acelaşi timp, pentru alungirea lor fiind nevoie de 2- 4 ani. Acest tip de intervenție generează numeroase probleme de ordin psihologic şi fiziologic şi nu poate fi inițiat decât după o perioadă lungă de gândire. Complicațiile acestor intervenții sunt frecvente.

Maria PUIU

Miozita osificantă progresivă

Semne evidente:

- malformații ale scheletului: haluce scurt cu sinostoză, microdactilie, cifoscolioză, torticolis, malformații ale cutiei toracice;
- uneori se asociază cu alopecie.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice şi unele investigații paraclinice. Investigațiile biologice nu evidențiază anomalii caracteristice bolii. Investigații imagistice: radiografie, CT, RM - evidențiază țesut osos ectopic, CT şi scintigrafia osoasă evidențiind leziunile în fază incipientă. Biopsia musculară nu este indicată deoarece frecvent duce la dezvoltarea de noi leziuni în aria traumatizată. Examenul anatomopatologic arată proliferare exagerată a fibroblaştilor cu distrucția fibrelor musculare. Predomină infiltratul de celule mononucleare în mușchi şi țesutul celular subcutanat cu proliferarea exagerată a țesutului conjunctiv care se substituie fibrelor musculare alterate. În plus apar arii noi de țesut osos de neoformație matur cu travee osoase tip Havers la nivelul musculaturii striate.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul precoce ajută la eliminarea factorilor agravanți, încetineşte evoluția bolii şi asigură creşterea calității vieții copiilor. Nu se cunoaşte nici un tratament medicamentos specific. În fazele manifeste ale bolii medicația este simptomatică şi constă în administrarea de corticoizi şi de bifosfonați. Terapia genetică pare a fi de singura care va putea duce la rezolvarea terapeutică a acestor cazuri.

Eugen BOIA

Sindromul Klippel-Feil

Semne evidente:

- gât scurt sau absent, torticolis, mobilitate redusă a zonei cervicale (dificultate în înclinarea capului pe spate, în față sau rotirea acestuia);
- asimetrie facială;
- anomalii ale degetelor: hipo sau hipermobilitate a policelui, degete suplimentare sau lipsă;
- mobilitate limitată a gâtului;
- implantarea joasă a părului;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

SKF este o afecțiune rară şi relativ puțin cunoscută de către medicii generaliști. Teoretic, diagnosticul clinic presupune coexistența a 3 semne clinice :• gât scurt, • mobilitate limitată a gâtului, • implantarea joasă a părului. În general, medicii stabilesc facil diagnosticul atunci cand clinic şi radiologic este evidentă fuziunea vertebrelor cervicale. Din ce în ce mai frecvent diagnosticul se stabileşte la nou născut sau la copilul mic, în special atunci când sunt prezente modificări vizibile (cap plat, gât scurt etc) sau cu ocazia unei radiografii cervicale efectuate în copilărie. In cele mai multe cazuri sindromul nu este diagnosticat decât spre finalul adolescenței sau la adultul tânăr, când apar simptome ca: dureri, redoare etc).

Geneticianul este cel mai indicat pentru diagnosticare şi evaluarea riscului de transmitere de la persoana afectată la copii sau de la părinții care au un copil afectat la alți copii pe care şi-i doresc. Geneticianul poate verifica gena SGM1, responsabilă pentru unele tipuri de KFS.

Neurologul şi ortopedul intervin în special în ceea ce priveşte structura coloanei cervicale şi a impactului asupra măduvii spinale. Si alți specialişti pot fi necesari, în funcție de simptomele persoanei afectate (audiolog, ORL-ist, oftalmolog, urolog, cardiolog etc.)

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

SKF nu beneficiază de tratament curativ (care vindecă boala).

Există o serie de soluții terapeutice care ameliorează, previn complicațiile şi reduc suferința şi disconfortul bolnavului:

- Profilaxie (prevenție),
- Adaptare fizică (medicală),
- Adaptare fizică (ajutor tehnic, ergoterapie),
- Fiziokinetoterapie/kineziterapie/exerciții,
- Adaptare privind posibilul impact psihologic şi sociologic.

Maria PUIU

5.
BOLI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Osteogeneza imperfecta

Semne evidente:

- fracturi la traumatisme minore
- curbarea brațelor, a gambelor sau a coloanei vertebrale (*scolioză sau cifoză*), deformări ale scheletului, talie scundă;
- facies de aspect triunghiular;
- malformații dentare;
- transpiratie excesivă.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

OI poate fi dificil de diagnosticat. Mulți medici de familie nu sunt familiarizați cu această boală şi multe cazuri rămân nediagnosticate. Este un mit faptul că unii consideră ca semn obligatoriu sclerele bleu. Doar un procent redus de bolnavi prezintă acest semn clinic. In cazurile foarte grave, adesea letale, fracturile pot apare din perioada intrauterină, diagnosticul fiind evidențiat de radiografiile efectuate în sarcină.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

OI nu are, în acest moment, un tratament curativ. In consecință, toate eforturile sunt îndreptate spre tratamente şi măsuri atente de îngrijire care pot evita sau reduce consecințele şi complicațiile acestei boli.

Acestea includ:

- Tratamente ortopedice ale fracturilor
- Ameliorarea auzului, intervenții dentare
- Kineziterapie, uneori consiliere nutrițională
- Consiliere psihologică, asistență socială
- Utilizarea cârjelor şi/sau a scaunului cu rotile şi/sau a altor echipamente
- Atenție particulară va fi acordată prevenirii osteoporozei

pentru că persoanele afectate de OI sunt mai vulnerabile decât cele normale.

- Mai recent au fost utilizate medicamente numite Bifosfonați pentru creşterea masei osoase, aparent cu bune rezultate. Răspunsul la tratament nu este identic la toti pacienții.
- Balneoterapia în piscină permite o reeducare musculară blândă.
- Tratamentul ortopedic mai permite protejarea osului fragil, prevenind fracturile şi evitând deformațiile. Există diverse atele speciale, bandaje care permit imobilizarea cât mai fiziologică pentru evitarea fracturilor sau vindecarea unei fracturi fără deplasare.
- Tratamentele chirurgicale permit conservarea unei anumite elasticități osoase, evitând astfel fracturile. Mijloacele sunt diverse: punerea unei broşe, cui interosos, cui telescopic.
- Readaptarea funcțională şi ergoterapia au ca obiectiv obținerea unei autonomii maxime.

Maria PUIU

Sindromul Marfan (SM)

Semne evidente:

- talia este rar cea a unui gigant şi depăşeşte excepţional 1,95 m la bărbat şi 1,85 m la femei;
- anvergura, adică distanţa dintre extremitatea degetelor de la cele 2 mâini, atunci când braţele sunt ridicate în poziţie orizontală este adesea superioară valorii de 1.05 x talia;
- braţele sunt lungi şi gambele sunt mari (**dolicostenomelie**). Oasele lungi sunt cu atât mai lungi cu cât sunt mai periferice, anomaliile sunt maximale la nivelul mâinilor: degetele sunt foarte lungi (**arahnodactilie);**
- deformaţia toracică constă în adesea în pectus excavatum sau carinatum (torace înfundat sau bombat);
- coloana vertebrală poate prezenta aspect de cifoscolioză;
- globul ocular este adesea alungit.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este adesea evident, când pacientul are antecedente familiale, un morfotip (aspect general) evocator, anomalii oculare, cardiace şi cutanate. Este mult mai dificil când semnele sunt mai puţin evidente şi diagnosticul nu se poate stabili, în practică, decât în urma confruntării datelor obţinute de diverşi specialişti, care, avizaţi, urmăresc decelarea unor anomalii minore. In mod special, în aceste cazuri, stabilirea diagnosticului de SM este un exemplu de colaborare interdisciplinară. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie tegumentară şi studiul imunohistochimic al fibrilinei. Analiza moleculară pentru identificarea mutaţiei este încă dificilă, dată fiind mărimea genei care specifică fibrilina.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratament medical: beta blocantele sunt administrate cu succes, la orice vârstă. Tratament chirurgical: după consultaţia într-un serviciu de chirurgie cardio-vasculară, se poate recomanda montarea unei proteze aortice, atunci când diametrul aortei depăşeşte 5 centimetri. In aceste condiţii rezultatele vor fi excelente. Operaţia este bine suportată şi ameliorează speranţa de viaţă a bolnavilor cu SM, dacă diagnosticul a fost stabilit precoce şi intervenţia practicată în timp util.

Maria PUIU

Sindromul Ehlers-Danlos (SED)

Semne evidente:

• hiperelasticitatea pielii, care este foarte fragilă, suplă, extensibilă, sensibilă la cele mai mici şocuri, care determină răni întinse, care se cicatrizează dificil;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este clinic. Pentru unele tipuri diagnosticul clinic este completat de biopsia cutanată şi cultura de fibroblaste (celule conjonctive). Pentru SED tip IV diagnosticul molecular este teoretic posibil, şi constă în evidenţierea mutaţiilor în colagenul tip 3. Acelaşi lucru este posibil şi în alte tipuri, cu mutaţia cunoscută.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există tratament etiologic (al cauzelor) acestei boli. Singurele tratamente posibile sunt cele simptomatice şi ele depind de tipul bolii şi de severitatea manifestărilor. Suturile plăgilor trebuie să fie fine (cu fir care nu se resoarbe, lăsat un timp îndelungat). La nivel articular pot fi practicate unele intervenţii chirurgicale cu rol în reducerea mobilităţii articulare şi a luxaţiilor dar ele vor fi realizate numai când sunt imperios necesare. Suturile pot fi dificil de realizat şi cicatrizarea este dificilă şi îndelungată.

Înainte de orice intervenţie, echipele de chirurgi şi reanimatori trebuie să cunoască riscurile legate SED şi acest lucru este cel mai uşor de realizat prin consultul interdisciplinar şi colaborarea dintre genetician şi restul specialiştilor care vin în contact cu bolnavul.

Reeducarea prin kineziterapie poate fi utilă şi eficientă dacă este adaptată, evitând gesturi care ar agrava luxaţiile şi întărind musculatura care stabilizează articulaţiile. Reeducarea în piscină, înotul pot fi utile, fără sărituri sau alte manevre dure sau care pot da loc la căzături, loviri. Foarte judicios vor fi alese alte posibile activităţi sportive.

Maria PUIU

Sindromul Stickler (SS)

Semne evidente:

- miopie, cataractă, glaucom;
- fisuri ale palatinului, submucoasei sau un palatin înalt arcuit şi/ sau luetă (omuşor) bifidă;
- micrognație: mandibula este mai scurtă decât maxilarul, rezultând un contact insuficient între suprafețele de mestecare dintre dinții superiori şi cei inferiori. Aceste simptome sunt similare cu cele din secvența Pierre Robin.
- fața este plată cu un nas mic sau punte nazală mică sau inexistentă;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor clinice enumerate, coroborând rezultatele consultațiilor de specialitate (genetică, pediatrie, oftalmologie, ORL, ortopedie, cardiologie, ortodonție) şi ale investigațiilor paraclinice (diverse radiografii, audiometrie, fund de ochi etc). În SStip 1 teste de genetică moleculară permit evidențierea mutației specifice.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Odată diagnosticat sindromul Stickler, este de dorit o abordare coordonată multidisciplinară. Datorită riscului ridicat de detaşare a retinei, toți pacienții au nevoie de o supraveghere medicală pe termen lung. Sunt necesare evaluări maxilo-faciale, dacă există semne de fisuri palatine, precum şi teste de auz şi management al surdității combinate neuro-senzoriale şi de conducere. Hipermobilitatea încheieturilor trebuie evaluată obiectiv, folosind scala Beighton, pentru a pemite comparațiile conform vârstei şi pentru a beneficia de fizioterapie. Copiii trebuie evaluați din punct de vedere educativ. Deşi gradul de inteligență este normal, pacienții de vârstă şcolară pot avea dificultăți de învățare considerabile din cauza deficiențelor auditive şi vizuale combinate.

Maria PUIU

6.
BOLI NEUROMUSCULARE

Distrofia musculară Duchenne (DMD)/Becker (DMB)

Semne evidente:

- mers dezordonat, dificil, legănat, cu frecvente căzături (la 3 ani);
- hipertrofia de molet;
- dificultăți de menținere a achilibrului şi de redresare de la o poziție la alta;
- slăbirea musculaturii centurilor şi hiperatrofierea masei musculare;
- tulburarea mersului;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este stabilit, în cele mai multe cazuri, după apariția primelor semne clinice, la vârsta de 2-30 ani. Metodele care permit stabilirea diagnosticului de DMD:

Dozări enzimatice - creatin-fosfokinaza (CPK) cu valori de 5-50-100 de ori mai mari decât la indivizii normali.S**tudiul** A**DN** permite identificarea precisă a mutației din gena distrofinei, responsabilă de această boală. **Biopsia musculară** permite cercetarea specifică a anomaliei (anomalie a genei DYS, responsabilă de boală) şi confirmarea diagnosticului de DMD, excluzând alte distrofii musculare. E**lectromiograma (**EM**G):** studiază activitatea electrică generată de muşchi în momentul contracției, permite constatarea existenței anomaliei musculare dar modificarile nu sunt specifice pentru DMD.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul este în special paleativ - prevenirea retracțiilor musculare, ajutor tehnic, kineziterapie, urmărire cardiacă, ortopedică. Această urmărire pluridisciplinară este indispensabilă.

Ea permite conservarea calității vieții copilului şi limitarea consecințelor bolii.

Tratamente frenatoare - permit încetinirea evoluției bolii. Ele sunt:

• *Medicamente*: sunt propuse numeroase preparate pentru a trata musculatura periferică dar ele sunt puțin eficiente şi pun adesea probleme prin efectele lor secundare. Unele medicamente pot controla anomaliile cardiace (palpitații, insuficiență cardiacă).

• *Reeducarea prin balneo-kineziterapie*:

- masaje (ameliorarea circulației şi funcționării musculaturii)
- alte metode de kineziterapie în funcție de fiecare caz.

• *Chirurgia*, care vine în completarea reeducării prin kinetoterapie, dacă aceasta a eşuat. Ea are drept scop corijarea sau reducerea în măsură acceptabilă a deformațiilor.

Chirurgia coloanei vertebrale permite stabilizarea acesteia într-o poziție bună.

• *Măsuri tehnice de imobilizare şi/sau susținere*

• *Ventilația* este utilizată pentru a facilita supleţea cuştii toracice şi a permite oxigenarea constantă şi cât mai bună a organismului. Comportă o ventilație nazală, de noapte şi o ventilație de zi, nazală sau bucală, chiar prin traheotomie, dacă calea nazală/bucală este greu tolerată sau ineficientă.

• *Kineziterapia respiratorie*, permite dezobstrucția bronhiilor în caz de suprainfecție.

• *Tratamentele nutriționale*, constau în modificarea alimentației pentru evitarea dificultăților create de evoluția bolii. Se poate realiza o educare a bolnavului în vederea unei masticații eficiente şi a unei deglutiții corecte.

• *Tratamente de viitor* - grefele de mioblaşti, constau în injectarea de celule musculare în stadiul nediferențiat, cu scopul de a coloniza diferiți muşchi. Din păcate, acest tratament pune încă probleme tehnice care urmează a fi soluționate. Genia genică pare mai promițătoare: terapia genică constă în injectarea unei porțiuni de ADN(gena DYS) permițând astfel fabricarea proteinei care lipseşte, în urma colonizării muşchiului afectat. Această tehnică poate de asemenea corecta ADNcu mutație al bolnavului.

Maria PUIU

Distrofia facio-scapulo-humerală (FSHD)

Semne evidente:

- balansul omoplatului, acesta se poziționează mai lateral decît normal la ridicarea spre inainte sau spre lateral a brațelor;
- diminuarea dorsiflexiei piciorului, caracteristică este slăbirea mușchiului tibial anterior, în timp ce mușchii posteriori ai gambei sunt atrofiați;
- afectarea centurii scapulohumerale apare la mai mult de 82% din pacienții.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului, pe lângă examenul clinic de specialitate (neurologic), se indică următoarele explorări paraclinice: nivelul creatinkinazei serice este crescut, explorarea imagistică arată un proces distructiv selectiv care interesează comportamentul mușchilor anteriori ai piciorului şi ocazional hipertrofia mușchiului psoas.

Alte teste: identificarea genei FSHP, examinări electrofiziologice pentru potențialele musculare, diagnosticul se pune plecând de la o doză mică de sânge care evidențiază absența sau scăderea emerinei în globulele albe, analiza emerinei se poate face şi prin biopsie musculară sau a pielii. Dacă rezultatele testelor genetice pentru FSHP sunt negative este necesară efectuarea unei biopsii pentru a exclude alte boli care imită FSHD.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Scopul tratamentului medicamentos este de a reduce morbiditatea şi a preveni complicațiile. Se folosesc antagoniştii receptorilor ß2 adrenergici – Albuterol (Ventolin, Prorentil) care îmbunătățesc forța musculară a acestor pacienți prin efecte nespecifice anabolice.

• Tratamentul ortopedic: artrodeza scapulotoracică poate fi practicată la pacienții la care funcția deltoidului este păstrată, aceasta poate îmbunătăți gradul abducției dacă scapula este fixată în rotație la 150 – 200.

• Implantarea de electrostimulatoare cardiace în tulburările de conducere severe

• Evitarea obezității prin dietă corespunzătoare

• Protezarea auzului

• Readaptarea funcțională şi ergoterapia (terapia prin muncă) au ca obiectiv obținerea unei autonomii cât mai mari.

Sanda MARCHIAN

Distrofia musculară - Emery-Dreifuss

Semne evidente:

- incoordonare aparentă a mişcărilor membrelor;
- pierderea mobilităţii articulare;
- imposibilitatea de flexie a gâtului ;
- mers particular, pe vârfuri (digitigrad);
- înţepenirea (rigidizarea) coloanei vertebrale cervicale.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul bolii se bazează pe examenul clinic şi rezultatele examinărilor complementare care includ:

- determinarea concentraţiilor serice ale enzimelor musculare (posibil normale)
- EMG (aspect de miopatie)
- biopsie musculară şi examen histologic efectuat cu microscopul optic (evidenţiază aspectul de miopatie: fibre musculare de mărimi variabile, mai frecvent fibre de tip I, mici, cu numeroşi nucleoli; alternanţă de fibre atrofice, necrozate şi regenerative şi fibroză endomisială) şi electronic (evidenţiază discontinuităţi la nivelul membranei celulare). Tehnicile imunohistochimice şi examinarea cu anticorpi specifici permit identificarea proteinei deficitare.
- EKG (semne de: bradicardie sinusală, interval PR alungit, bloc A-V complet)
- analiza ADN(permite diagnosticul de certitudine al bolii).

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul acestor forme de DM constă ca şi în alte boli musculare în:

- exerciţii fizice regulate
- terapie ocupaţională
- antiaritmice sau cardiostimulare (pacemaker) la nevoie

Se evită injecţiile intramusculare.

Lenuţa POPA

Distrofia miotonica Steinert (DMS)

Semne evidente:

- manifestări musculare scheletice reprezentate de triada caracteristică: slăbiciune musculară, miotonie şi atrofie musculară;
- cataractă uneori prezenta de la vârsta de 30 de ani;
- calviție (alopecie) frontală precoce;
- tulburările de mers;
- ptoza palpebrală (pleoape căzute).
- tulburări de vorbire;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este relativ uşor dacă se cunoaşte existența unui caz similar în familie. Se suspectează la persoanele care se plâng de slabiciune musculară la memebrele inferioare, mâini şi față şi care prezintă contracturi musculare prelungite. EMG şi biopsia musculară permit afirmarea miopatiei şi diferențierea de alte forme de bolă neuro-musculară. EKG evidențiază tulburarile de ritm şi conducere intracardiacă iar examenul oftalmologic prezența cataractei. Diagnosticul este confirmat prin analiza ADN care constată prezența în regiunea non-codantă a genei DMPK a > 50 de repetiții trinucleotidice GTC la bolnavii cu forme uşoare şi clasice de boală şi > 1.000 la cazurile cu forme severe de distonie miotonică congenitală.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul se adresează fiecărei manifestări în parte permițând creşterea calității vieții persoanelor afectate chiar dacă boala nu se vindecă prin măsurile terapeutice aplicate. Constă în:

- dietă bogată în fibre vegetale (combate constipația);
- şcolarizare diferențiată (copii cu retard mental asociat);
- logopedie (corectează limbajul şi ameliorează deglutiția);
- fizioterapie (prezervă şi creşte forța şi flexibilitatea musculară;
- terapie ocupațională (ajută la menținerea forței musculare şi a dexterității);

- atele si orteze la membrele inferiare şi antebraţe (susţin musculatura);
- medicamente diverse pentru controlul miotoniei şi tulburărilor de ritm cardiac;
- implant de cristalin (cazuri cu cataractă);
- cardiostimulare prin implantare de pacemaker în formele severe de aritmie cardiacă;
- tratamentul diabetului zaharat sau al apneei obstructive de somn.

Complicaţiile respiratorii pot impune utilizarea unui ventilator portabil. Se recomandă purtarea unei brăţări ca medic-alert pentru a atenţiona în eventualitatea în care este necesară utilizarea unor medicamente de urgenţă sau anestezice contraindicate în această boală.

Lenuţa POPA

Boala Werding-Hoffman

Semne evidente:

- tonul muscular scăzut (hipotonie);
- dimensiuni scăzute ale muşchilor (atrofiere);
- reflexe osteotendinoase diminuate sau absente;
- mişcări slabe ale articulaţiilor (contracţii);
- mişcare greoaie a degetelor de la mâini şi de la picioare;
- mişcări înainte şi înapoi a limbii (fasciculaţii)

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul bolii Werdnig-Hoffman este evocat în cazul unui deficit motor cu predominanţă proximală, simetrică, asociat unei amiotrofii, absenţei sau diminuării marcate a reflexelor osteotendinoase şi prezenţa frecventă a fasciculaţiilor musculare.

Examenul electromiografic (EMG) şi studiul vitezei de conducere nervoasă relevă un tablou de denervare, cu viteze de conducere nervoasă motorie şi senzitivă normale, ceea ce permite diferenţierea unei SMAde o neuropatie periferică senzitivo-motorii.

Punerea în evidenţă a a anomaliei moleculare (mutaţie) a genei SMN, prezentă la 95% dintre pacienţi, permite un diagnostic direct de SMA şi confirmarea diagnosticului clinic.

Pentru diagnostic, biopsia musculară nu este, de obicei, necesară decât în cazurile la care nu s-a identificat mutaţia genei SMN.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există în acest moment terapie curativă. Tratamentul bolii Werdnig-Hoffman se concentrează atât pe ameliorarea simptomelor cât şi pe reabilitare. Copiii pot beneficia de fizioterapie şi de dispozitive mecanice care îi ajută să mănânce. Copiii ai căror muşchi sunt prea slăbiţi pentru a putea respira vor avea nevoie de un ventilator. Până la acest moment, nu există tratament de vindecare pentru boala Werdnig-Hoffman, deşi cercetătorii rămân plini de speranţă. Copiii cu boala Werdnig-Hoffman au o inteligenţă normală. Cel mai mare risc apare atunci când aceştia răcesc sau au o viroză, înrăutăţind muşchii

respiratori şi aşa slăbiţi. Urmărirea atentă şi regulată a funcţiilor respiratorii, a statusului articular, permite evitarea sau retardarea apariţiei complicaţiilor respiratorii (infecţii bronhopulmonare, insuficienţă respiratorie), a retracţiilor articulare sau rahidiene.

Maria PUIU

Amiotrofia spino-bulbară legată de X (AMSB), SINDROM KENNEDY

***Semne evidente**:*

- tulburări de mers cu căderi frecvente;
- crampe musculare;
- tremor intenţional;
- hipo sau reflectivitate osteotendinoasă;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

• *Diagnostic clinic:* debut la adolescenţă, cu ginecomastie şi / sau oligo sau azospermie. Debut la adult cu semne de afectare a neuronului motor periferic (hipotonie şi crampe musculare), afectarea nucleilor motori bulbari (fasciculaţii ale limbii, buzelor şi regiunii periorale; dizartrie, disfagie). Absenţa semnelor de afectare a neuronului motor central.

• *Diagnostic genetic*: determinarea expansiunii repetitive a trinucleotidului CAG prin reacţia de polimerizare în lanţ (polymerase chain reaction – PCR)

• Istoric familial de ereditate legată de X

• *Studiile electrodiagnostice*: denervare cronică difuză parţială cu reinervare, pierderea celulelor cornului anterior medular, neuropatie senzorială

• *Neuropatologie*: degenerarea celulelor cornului anterior medular, reducerea celulelor ganglionare senzitive la nivelul rădăcinii dorsale, reducerea numărului de neuroni motori periferici la nivelul măduvei spinării şi trunchiului cerebral.

• *Teste serologice*: nivele serice crescute de CPK încă de la debutul bolii; creşterea estradiolului seric şi gonadotropinei; dislipidemii (tipul 2 şi 4 de hiperlipoproteinemie, hipobetalipoproteinemie).

• *Biopsia musculară*: denervare cronică parţială, grupe de fibre musculare atrofiate, ocazional mici fibre musculare angulare, fibre musculare hipertrofiate, predomină tipul 1 de fibre musculare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul manifestărilor:

• Kinetoterapia şi metodele de reabilitare (utilizarea ortezelor şi cadrului metalic pentru păstrarea ortostatismului şi mersului în momentul progresiunii bolii)

• reducerea chirurgicală a ginecomastiei, administrarea de testosteron şi analogii acestuia nu suplineşte insuficiența androgenică.

Modalități de urmărire:

• evaluarea periodică a forței musculare distale şi a reflexelor osteotendinoase, a vorbirii, deglutiției, a dezvoltării corespunzătoare a caracterelor androgene: caracterul masculin al distribuției pilozității, mărimea testiculelor şi fertilitatea, a ginecomastiei.

Violeta STAN, Oana STOICĂNESCU

Boala Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Semne evidente:

- prezența piciorului scobit;
- forme particulare ale degetelor la mâini şi picioare;
- slăbiciune musculară;
- mers caracteristic (stepat, cosit), dat de slăbiciunea musculară a piciorului care cade, nu are siguranță;
- lipsa sensibilității nervoase (dificultate în distingerea unei înțepături de o atingere);

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul formei de boală CMT tip 1 se stabileşte în principal pe baza semnelor clinice. Acest prim diagnostic poate fi confirmat prin electromiogramă (EMG) care permite detectarea vitezei de transmitere a influxului nervos în membrele inferioare sau superioare, net inferioare celei normale. Pentru a distinge tipul precis de boală este nevoie de teste genetice care identifică mutația şi gena responsabilă pentru diferitele subtipuri de boală CMT (acolo unde gena este cunoscută). Diagnosticul presimptomatic nu poate fi realizat în acest moment decât pentru formele CMT1 şi CMTX1 (diagnosticul presimptomatic se referă la identificarea bolii înainte ca ea să prezinte semne clinice).

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire în CMTtip 1

Nu există în acest moment nici un tratament curativ (tratament care să vindece boala); în schimb pot fi utile măsuri preventive: kineziterapia, purtarea unor atele, chirurgie ortopedică şi alte diverse ajutoare tehnice. Kineziterapia permite întârzierea evoluției sau permite bolnavului adaptarea la această evoluție. Utilizarea pantofilor ortopedici poate da o securitate suplimentară mersului. Mici alte aparate pot uşura unele mişcări sau pot ajuta la scris.

Maria PUIU

7.
BOLI NEUROLOGICE

Ataxiile cerebeloase dominant autozomale (ACDA)

Semne evidente:

- *nistagmusul* reprezintă mişcările rapide ale globilor oculari pe direcţie orizontală sau orizontal-rotatorie;
- *asinergia cerebeloasă* – reprezintă defectele de coordonare a diferitelor grupe musculare dintre diferitele părţi ale corpului, fie în timpul mersului, fie la ridicarea din culcat în şezând, fie la aplecarea pe spate;
- *ataxia cerebeloasă* – se manifestă prin tulburări de mers caracteristice: bază de susţinere largă, piciorul este ridicat ezitând, apoi este plasat mult înainte şi este sprijinit brusc pe sol; mersul este în zig-zag asemănător cu cel al omului beat. Mişcarea de ducere a indicelui la nas şi a călcâiului la genunchiul opus sunt discontinui, întrerupte de tremurături la începutul şi sfârşitul mişcării;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor clinice şi a testelor genetice. Expansiunea nucleotidelor CAG la nivelul locilor *SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, SCA12* şi *SCA17* poate fi facil testată permiţând confirmarea diagnosticului la un pacient aparţinând unei familii cu antecedente cunoscute de boală sau la un caz izolat. În absenţa istoriei familiale identificarea mutaţiei care determină boala este dificilă.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul este pur simptomatic. Reeducarea funcţională şi urmărirea medicală, psihologică şi socială sunt singurele posibilităţi oferite în acest moment bolnavilor şi familiilor lor.

Grupul bolilor care se manifestă cu ataxie se măreşte continuu (azi sunt recunoscute 26 tipuri de ataxie spinocerebloasă), iar mai multe

cazuri cu ataxie transmise autozomal recesiv scapă diagnosticării corecte.

Studiile structurilor organice subcelulare nu sunt încă bine definite în bolile mitocondriale, lisosomale sau peroxizomale. Din nefericire acest lucru împiedică înțelegerea corectă a patogenezei bolii ceea ce se leagă de lipsa unui tratament eficient. De aceea, în momentul de față, aceşti bolnavi beneficiază în general de tratamente paliative, adică de tratamente ajutătoare, caracteristice bolilor neurologice, care ajută la susținerea biologică a bolnavului.

În final majoritatea acestor bolnavi vor necesita o îngrijire permanentă şi o susținere atentă din partea familiei şi a medicului currant.

Sanda MARCHIAN

Scleroză multiplă (SM)

Semne evidente:

Scleroza multiplă este o boala cu multe variații, iar simptoamele depind de care parte a sistemului nervos central este afectată. Cele mai afectate sunt:

- Vederea,
- Coordonarea,
- Forța,
- Simțurile,
- Vorbirea şi înghițirea,
- Controlul vezicii urinare,
- Sexualitatea,
- Funcțiile cognitive

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Trecutul medical personal;

Examenul neurologic. Neurologul va cerceta prezența unor anomalii de-a lungul căilor nervoase. Cele mai comune semne neurologice includ schimbări în mişcările ochilor, coordonarea membrelor, stări de slăbiciune, probleme de echilibru, ale simțurilor, de vorbire si ale reflexelor.

Testarea potențiale evocate auditive si vizuale.

Când apare demielinizarea (cicatrizarea) impulsurile nervoase sunt transmise mai lent. Potențialele evocate măsoară durata de timp necesara creierului pentru a primi şi a interpreta mesaje (viteza transmiterii nervoase).

Rezonanta Magnetica Nucleara (RMN). Scanarea RMN este un test folosit în diagnosticare şi produce imagini de înaltă rezoluție ale creierului şi ale coloanei vertebrale, punând în evidență zonele afectate de scleroză (leziuni sau plăci).

Puncția lombara. Acest test consistă în prelevarea de lichid cerebro-spinal (lichidul care circulă în jurul creierului şi al coloanei vertebrale) pentru evidențierea prezenței anticorpilor. Anticorpii pot apărea din cauza SM, dar şi din cauza altor boli neurologice.

Tratament

Tratamentul consacrat in cazul intensificarilor acute ale bolii este administrarea de steroizi care au un efect antiinflamator puternic. Steroizii reduc inflamatiile in zonele cu demielinizare permitand revenirea rapida a functiilor normale si reducand durata puseului. Tipul cel mai popular de steroizi este methyl-prednisolone care este administrat intravenos in doze mari pe durata a 3-5 zile, fiind urmat de doze orale mai mici de prednison pe durata a 1-2 saptamani. Se presupune ca administrarea de steroizi nu are efecte asupra derularii bolii pe termen lung. Recent a fost aprobata folosirea in SM a unui numar de medicamente noi (interferon beta si glatiramer acetat) care au efect asupra frecventei si severitatii puseelor si asupra numarului de leziuni care apar la RMN (Rezonanta Magnertica Nucleara).

Rezultatele pe termen lung au fost publicate pentru interferon primind autorizarea pentru folosinta in SUA, Canada, Australia, Marea Britanie si multe tari europene.

Glatiramer acetat: Rezultatele testelor clinice cu glatiramer acetat au fost publicate. S-a constatat o reducere in rata puseelor.

Cristina SKRYPNYK

Ataxia Friedreich (FA)

Semne evidente:

- tulburări de mers un mers lent şi stîngaci, de obicei la amândouă extremitățile inferioare în mod egal;
- ataxia poate să se însoțească cu dificultăți la statul în picioare sau alergare;
- progresiv ataxia interesează trunchiul, picioarele şi brațele şi o agitație continuă a trunchiului ;
- muşchii faciali, ai gurii şi mâinilor prezintă tremur şi uneori mişcări coreiforme.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor fizice caracteristice:

- lipsa reflexelor osteotendinoase la extremitățile inferioare, semn Babinski pozitiv.
- deformările piciorului, scolioză, hipertrofie ventriculară,
- tonusul muscular este de obicei normal dar poate fi şi scăzut

RMN(rezonanța magnetică) a creierului şi măduvei spinale cervicale arată minimă atrofie cerebeloasă. Alte teste utile la indicația medicului specialist: electrocardiogramă, potențiale evocate de trunchi cerebral, potențiale evocate vizuale.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul medicamentos al acestei boli nu dă rezultate satisfăcătoare. Nu se cunosc măsuri terapeutice care să oprească evoluția bolii şi să oprească instalarea semnelor neurologice.

Medicamentele administrate vizează ameliorarea frecvenței cardiace, şi a diabetului: coenzima Q10 este un antioxidant cu posibile efecte benefice asupra funcției cardiace, recent au fost făcute transplante de cord pentru cazurile cu hipertrofie ventriculară. Pe primul plan însă se impune *kinetoterap*ia activă, apoi asistată în momentul imobizării în scaunul cu rotile sau la pat, pentru prevenirea pozițiilor vicioase, a atrofiilor musculare şi a restricției capacității respiratorii. Tratamentul chirurgical va încerca să corijeze scolioza

şi deformările piciorului în anumite situaţii. Nu există date relevante care să demonstreze că o anumită dietă ar putea influența debutul sau evoluția acestei boli, exceptând cazurile complicate cu diabet. În cazul în care se impune se va interveni pentru ameliorarea auzului, respectiv a văzului. Se va acorda asistență socială şi consiliere psihologică bolnavului şi familiei.

Sanda MARCHIAN

Ataxia – Telangiectazia

Semne evidente:

- coreoatetoza, semne oculomotorii: apraxia mişcărilor oculare, nistagmus de fixare, strabism, vorbire dizartrică (100% din cazuri);
- diminuarea sau absența reflexelor profunde, semnul Babinski present;
- mersul este ataxic, însoțit de mişcări ale trunchiului;
- telangiectazia oculocutanată reprezintă al doilea semn major al bolii;
- aspect îmbătrânit al părului şi pielii;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul A-T rămâne în principal unul clinic şi depinde de vârsta la care apar semnele de boală. În lipsa agregării familiale a cazurilor, diagnosticul este pus, de obicei, de neurologul infantil pe baza tulburărilor statice şi de mers însoțite de telangiectazii. Diagnosticul este deseori dificil de pus în absența telangiectaziilor (înainte de 2-8 ani).

O serie de investigații de laborator nu confirmă boala, dar pledează pentru diagnostic în prezența semnelor clinice. Astfel, diminuarea sau absența IgA, valori ridicate ale alfafetoproteinei, prezența frecventă a rupturilor cromozomiale la examenul citogenetic şi demonstrarea în cultură a hipersensibilității la radiații ionizante a celulelor A-T constituie argumente importante pentru diagnostic. Odată cu identificarea genei A-T a devenit posibilă şi confirmarea genetică a bolii.

Deoarece nu s-au descris mutații cu caracter familial, diagnosticul genetic în A-T rămâne încă în domeniul cercetării. Ca alternativă la detectarea mutației este posibil a se determina proteina A-T (ATM) prin immunoblotting, aceasta fiind nedetectabilă sau redusă la majoritatea pacienților. În situația în care proteina ATM este prezentă se poate determina activitatea acesteia prin metode de imunoprecipitare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există un tratament specific în A-T. El se adresează în principal complicațiilor infecțioase, care reprezintă principala cauză de deces. Numeroase eforturi se depun în planul cercetării pentru identificarea unui tratament eficace al manifestărilor neurologice. Astfel s-a încercat tratamentul cu antioxidanți pentru a încetini progresia fenomenelor neurodegenerative dar rezultatele studiilor sunt contradictorii. O altă alternativă la tratamentul antineurodegenerativ ar fi terapia celulară cu celule stem neurale. Măsurile generale se referă la o igienă corporeală riguroasă, evitarea contactului infecțios şi se interzice vaccinarea cu virusuri vii. De asemenea se va asigura suport educațional şi psihologic pacientului, dar mai ales familiei.

Mihaela BĂTĂNEANȚ, Margit ŞERBAN

Paraplegia spastică ereditară sauparapareza spastică familială (HSP), Sindromul Strumpell- Lorain

Semne evidente:

- tulburări de mers:
- mersul poticnit în special pe teren accidentat;
- tremurul necontrolat al picioarelor;
- Pierderea echilibrului – pentru foarte mulți bolnavi poate fi primul symptom;
- Musculatura slăbeşte dar creşte tonusul muscular;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte, în funcție de pacient pe baza semnelor clinice prezentate mai sus, a examenului fizic, examenului neurologic precum şi a examinărilor de laborator, explorări electrofiziologice, examenului histopatologic sau RMNsolicitate de medicul specialist.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

De obicei nu există tratament care să prevină, să întârzie sau să vindece disabilitățile progresive care se instalează la aceşti pacienți. Cu toate acestea tratamentele cunoscute paraplegiei cronice de altă cauză pot fi folositoare. Se pot administra: - antispasmodice pentru că inhibă acțiunea acetilcolinei şi astfel diminuează spasticitatea musculaturii netede, - miorelaxante ale musculaturii scheletale, - sedative de tipul benzodiazepimelor (diazepam) care pot acționa pe măduva spinării şi induce relaxarea musculară.

Exercițiul fizic regulat (gimnastica medicală) este cel mai important mijloc terapeutic pentru că menține şi îmbunătățeşte motricitatea, mobilitatea şi forța musculară. Cu toate că nu opreşte procesul degenerativ al măduvei spinării bolnavii cu paraplegie spastică trebuie să practice un exercițiu fizic continuu de câteva ori/ săptămână sub îndrumarea unui kinetoterapeut. Exercițiul va reduce atrofia musculară, va creşte rezistența şi va reduce oboseala, previne spasmele şi crampele toate acestea pe lângă efectul psihologic pozitiv asupra pacientului (va reduce stresul produs de boală şi poate induce o stare de bine favorabilă evoluției pacientului).

În formele cu spasticitate şi reducere accentuată a forţei musculare, bineînţeles că exerciţiul fizic este mai complex, atât pentru pacient cât şi pentru kinetoterapeut, mai ales pentru exerciţiul asistat sau pasiv – în această situaţie se recomandă antispastice care vor reduce contractura şi rezistenţa musculaturii la mobilizarea pasivă.

În funcţie de capacităţile bolnavului gimnastica medicală poate fi completată de exerciţiul fizic în apă (hidrokinetoterapie), înot, antrenament aerobic, mers pe bicicletă ergometrică, exerciţii de stretching, totul sub îndrumarea unui kinetoterapeut competent.

Sanda MARCHIAN

Adrenoleucodistrofia legată de X (ALD)

Semne evidente:

- dificultăți de orientare spațială;
- surditate centrală, tulburări de vedere (strabism convergent, hemianopsie, diplopie ocazională, reducerea acuității vizuale, a câmpului vizual, atrofie optică);
- dificultăți de orientare spațială;
- afazie, dificultăți de deglutiție;
- inconstant crize epileptice;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

- Examen neurologic
- Evidențierea nivelurilor crescute a VLCFAîn plasmă, hematii, leucocite
- Biopsia cutanată şi culturile de fibroblaşti care evidențiază nivelurile crescute de VLCFA, de acid hexacosanoic şi creşterea raporturilor C26:O/C22:O şi C24:O/C22:O
- RMNcerebral cu aspect caracteristic
- VCNmotorii şi senzitive scăzute
- ACTH endogen crescut
- Afectarea creşterii concentrației plasmatice de cortizol (răspuns la administrarea de ACTH)
- Teste genetice pentru analizarea genei afectate
- Proteina ALD**:** la aproximativ 70% din purtători proteina ALD (ALDP) este imunonegativă.
- Studiile de ADN- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphismus

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Deşi în prezent se cunosc multe aspecte legate de această boală încă nu este disponibil un tratament eficient care să inverseze procesul distructiv. Administrarea de steroizi în cazul pacienților depistați cu insuficiență adrenocorticală nu are efect asupra afectărilor neurologice. Se indică îngrijire suportivă din partea părinților, suport psihologic

şi educaţional, consiliere familială, kinetoterapie, tratamentul complicaţiilor urologice, al infecţiilor, epilepsiei, spasticităţii

Tratamentul în stadiul incipient: transplantul de măduvă osoasă pentru copiii şi adolescenţii cu tipul 1 de boală la care s-au pus în evidenţă modificări cerebrale pe RMN dar care au modificări psihologice minime (QI>80) şi un examen neurologic normal. Nu se recomandă la cei cu disfuncţii neurologice severe şi cu QI<80.

Tratamentul dietetic presupune restricţia de VLCFA conţinuţi în grăsimi, gălbenuş de ou, coaja fructelor şi legumelor şi suplimentarea dietei cu uleiuri mononesaturate („uleiul lui Lorenzo") conţinând acid oleic şi acid erucic şi supliment de acizi graşi esenţiali. Corecţia biochimică a defectului enzimatic a fost deja de demonstrată, dar eficacitatea pe termen lung încă nu poate fi dovedită.

Violeta STAN, Oana STOICĂNESCU

Boala Huntington (BH)

Semne evidente:

- tulburări motorii de coordinare a mişcărilor, mers instabil, mişcări tipice spasmodice necontrolate (mişcări rapide, neaşteptate, bizare ale feței, membrelor sau corpului, grimase, choree - dans);
- tulburări de vorbire;
- tulburări de înghițire;
- modificări comportamentale, schimbări de personalitate, iritabilitate, instabilitate emoțională, manifestări antisociale;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

În baza examenului clinic neurologic şi a antecedentelor familiale se poate stabili diagnosticul. Unele examinări paraclinice imagistice pot fi sugestive pentru boală (de ex. tomografia computerizată craniană poate arăta atrofie cerebrală). Analiza mutației genice confirmă diagnosticul clinic, aduce informații suplimentare în ceea ce priveşte prognosticul (anticipație în funcție de numărul repetițiilor de trinucleotide) şi permite diagnosticul la rudele sănătoase dar purtătoare de mutație care vor dezvolta boala ulterior (diagnostic molecular presimptomatic.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

În prezent BH se consideră incurabilă. Intervențiile terapeutice au ca scop încetinirea progresiei şi menținerea pentru o perioadă cât mai lungă a capacităților motorii şi intelectuale. Alegerea medicației depinde de simptomele prezente la pacienți. Astfel de exemplu, unele medicamente cu efect antidopaminergic (de ex. Haloperidol, Fenotiazină) pot reduce tuburările comportamentale şi motorii, iar altele se pot folosi pentru controlul mişcărilor coreiforme (Tetrabenazin, Amantadin). Se pare că administarea coenzimei Q10 poate încetini progresia bolii.

Acordarea sfatului genetic constituie parte integrantă a îngrijirii familiilor afectate de BH. Posibilitatea diagnosticului presimptomatic

poate fi oferit rudelor de vârstă adultă. Având în vedere riscul mare de transmitere a bolii de 50%, pot fi luate în considerare alternative reproductive (de ex. adopția).

Katalin CSÉP

Boala Alzheimer (BA)

Semne evidente:

- stări de agitație;
- tulburări de vorbire;
- tulburările de comportament;
- in stadiile mai avansate pacienții necesită ajutor pentru a se alimenta, îmbrăca;
- mai rar pot apărea crize epileptice, manifestări parkinsoniene, hipertonie musculară, mioclonii, incontinență și mutism;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Nu există test clinic specific pentru BA, iar diagnosticul definitiv se poate stabili pe baza aspectului histopatologic caracteristic al plăcilor de amiloid la nivelul creierului. În prezența demenței lent progresive la 80 - 90% din cazuri se confirmă diagnosticul clinic după autopsie.

Examenul molecular este util în special în formele monogenice.

Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

În prezent nu există tratament curativ pentru BA, și în ciuda cercetărilor multiple, posibilitățile terapeutice actuale sunt doar paliative și simptomatice. De regulă, pacienții necesită îngrijire de la un moment dat al evoluției. Deși patogeneza nu este pe deplin cunoscută, se consideră că există o activitate deficitară a sistemului colinergic și a altor neurotransmițători. Din acest motiv administrarea unor medicamentele care cresc activitatea colinergică poate avea efect benefic asupra tulburărilor comportamentale și cognitive. Selegilinum crește nivelul dopaminei și îmbunătățește performanțele cognitive. Alte medicamente protejează neuronul de hiperexcitația continuă datorată excesului de glutamat și de calciu care intră în celule. Medicația anti-depresivă poate ameliora simptomatologia depresiei frecvent asociate, iar antipsihoticele pot reduce tulburările comportamentale și psihotice.

Există numeroase studii terapeutice care evaluează rolul benefic al medicației anti-inflamatorie nesteroidiană, de estrogeni, factori de creştere neurală, anti-oxidanți şi vitamine (Vitamină E, Gingko biloba, vin roşu). Unele cercetări sugerează că medicația hipocolesterolemiantă poate reduce incidența bolii. Măsurile psihosociale, de supraveghere şi ajutor constituie un aspect fundamental al îngrijirii pacienților. Sunt recomandate exercițiile de conservare - reîmprospătare a memoriei şi gândirii (învățare de poezii, rezolvare de rebus, calcul matematic) şi re-învățarea unor activități cotidiene.

Katalin CSÉP

Scleroza laterală amiotrofică (SLA)

Semne evidente:

- afectarea membrelor superioare;
- prezintă deficit motor focal asimetric la nivelul unui membru, distal urmat de fasciculații, crampe musculare care în timp se extind şi la celălalt membru;
- tulburări senzoriale, mişcări oculare anormale, mişcări involuntare şi disfuncții cognitive;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor clinice, electromiogramei şi prin excluderea altor afecțiuni cu simptomatologie similară. Odată diagnosticul stabilit se poate efectua testul genetic pentru identificarea prezenței genei SOD1 la cei cu un istoric familial pozitiv sau incomplet în vederea clarificării modului de transmitere.

• Teste genetice moleculare: identificarea SOD1 la cei cu SLAcare au un alt membru al familiei afectat, testarea ALS2 la cei cu rude cu SLAjuvenilă, testarea ALS8 la cei cu simptome clinice, teste moleculare genetice pentru alte forme genetice de SLAnu sunt disponibile

• Teste neuroimagistice: RMNfucțional, Tomografia cu emisie de pozitroni, Rezonanța magnetică spectroscopică- evidențiază anomaliile corticale din SLAce se extind şi în afara cortexului motor

• Stimularea magnetică transcranială arată o hiperexcitabilitate a cortexului motor încă de la debutul SLA, probabil corelat cu toxicitatea glutamatului.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Metode de evaluare şi de urmărire: scale globale pentru SLA(teste clinice), testarea forței musculare, teste electrofiziologice, evaluarea calității vieții. Tratamentul este paliativ constând din măsuri suportive pentru îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Tratament medicamentos: agenți antiglutamatergici (Rilozol), neurotrofice (IGF1, factori neurotrofici), antioxidanți, blocanți ai

canalelor de calciu, imunosupresive, interferon, agenţi antivirali, creatina şi tratament simptomatic (agenți anticolinergici, antidepresive triciclice, antispastice).

Folosirea cârjelor, scaunelor cu rotile, modificarea mobilierului din băi. Pregătirea adecvată a alimentelor (îngroşarea lichidelor, alimentele solide preparate ca piureuri), gastrostomă percutanată endoscopică pentru alimentare şi hidratare adecvată, managementul nutrițional constituie un factor important de prognostic al bolii. Kinetoterapie cu exerciții de intesitate moderată, individualizate, pentru trunchi şi membre – reduc spasticitatea. Ventilația asistată noninvazivă începută de la apariția semnelor bulbare creşte rata supraviețuirii.

Îmbunătățirea comunicării prin folosirea tăblițelor cu literele alfabetului sau a computerelor dotate în prezent cu tastatură comandată prin mişcări oculare.

Violeta STAN, Oana STOICĂNESCU

Sindromul Tourette (ST)

Semne evidente:

Ticuri motorii:

- simple: rapide, bruşte, fără scop, pot fi stânjenitoare sau chiar dureroase (ex. clipit, grimase, ridicarea umerilor, contractura unui segment al corpului etc.)
- complexe: lente, cu scop aparent, pot include virtual orice tip de mişcare pe care o poate produce corpul, pot afecta activitatea şcolară (include copropraxia şi echopraxia) (ex. sărituri, aplauze, atingerea obiectelor, posturi distonice, mişcări de rotaţie, de aranjare etc.).

Ticuri vocale;

- simple: sunete şi zgomote fără motiv (ex. tuşit, ţipat, lătrat, sunete-silabe etc.)
- complexe: exprimare lingvistică cu sens cum ar fi cuvinte şi fraze (includ coprolalia, echolalia şi palilalia). Coprolalia =cuvinte şi fraze obscene, agresive sau inacceptabile social, Palilalia =repetă propriile sale cuvinte sau părţi din cuvinte, Echolalia =repetă sunete, cuvinte sau părţi din cuvintele altor personae
- ritualuri: repetarea unei fraze până „sună bine" sau spune ceva de 3 sau mai multe ori

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza observaţiei simptomelor pacientului, istoricului familial (incluzând ticuri, compulsii, probleme atenţionale) şi după excluderea altor cauze secundare care pot induce ticuri. Persoana trebuie să aibă variate tipuri de ticuri (specific, multiple ticuri motorii şi cel puţin un tic vocal) care să dureze de cel puţin un an, zilnic sau cu interminenţe dar perioada liberă de ticuri să nu depăşească 3 luni. Debutul trebuie să se producă înainte de vârsta de 18 ani şi să nu se datoreze unor efecte funcţionale directe ale unor substanţe sau unei afecţiuni medicale generale. Nu există teste specifice de diagnosticare.

Investigaţii folosite pentru eliminare altor afecţiuni cu simptome similare: examinare clinică şi neurologică, EEG: adesea modificat dar nespecific, CT cerebral şi RMNcerebral: aspect normal, • Teste biologice serice: electroliţi, calciu, fosfor, cupru, ceruloplasmina, teste hepatice, nivelul de TSH, teste screening urinare pentru droguri.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Scopul tratamentului este de a obţine o funcţionare optimă şi mai puţin de a elimina simptomele. Nu toate persoanele cu Tourette necesită tratament. Nu există o medicaţie care să funcţioneze la fel pentru toate persoanele afectate şi fără să aibă reacţii adverse semnificative. Explicaţia adecvată, cunoaşterea şi înţelegerea bolii reprezintă adesea un tratament suficient pentru ticuri, de asemenea educaţia constituie o parte importantă a planului terapeutic. Tratamentul poate fi împărţit în terapia ticurilor şi tratamentul comorbidităţilor.

• Tratamentul farmacologic este folosit în cazul formelor severe când simptomele interferează cu funcţionarea normală. Principalele clase de medicamente utilizate sunt: neurolepticele, unii agenţi antihipertensivi, stimulantele (când se asociază ADHD), antidepresivele triciclice, SSRI(când se asociază cu tulburarea obsesiv-compulsivă), alte clase de medicamente.

• Educarea pacientului, familiei acestuia şi a comunităţii

• Terapia cognitiv-comportamentală şi terapia familială

• Terapia logopedică – exerciţii de control a respiraţiei şi de reglare a ritmului vorbirii

• Tehnici de relaxare, terapii experimentale, terapii complementare şi de medicină alternativă – nu s-a demonstrat rolul lor în tratamentul simptomelor din ST

• Stimularea cerebrală profundă – încă în fază experimentală, este un procedeu periculos cu complicaţii ulterioare.

Violeta STAN, Oana STOICĂNESCU

8.
BOLI GENETICE OCULARE

Glaucomul congenital (GC)

Semne evidente:

- buftalmia se manifesta acrimare, fotofobie intensă (sugarul îşi înfundă faţa în pernă pentru a evita lumina), congestie conjunctivală, dureri oculare puternice;
- ochiul buftalm este caracterizat printr-o creştere globală de volum;
- corneea este globuloasă, cu diametrul de peste 12 mm, edematiată şi opacifiată, sclera este subţire, limbul sclero-corneean este mult lărgit iar camera anterioară foarte profundă;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

GC primar necesită tratament chirurgical de urgenţă, este necesar ca diagnosticul să fie pus cât mai precoce, iar în stabilirea diagnosticului de certitudine se parcurg o serie de etape:

- Anamneza poate evidenţia antecedente heredo-colaterale de glaucom sau alte anomalii oculare congenitale. De asemenea poate da relaţii despre modul de evoluţie a sarcinii şi a naşterii.
- Examenul clinic general pe aparate şi sisteme conferă relaţii despre o eventuală asociere a GC cu alte semne şi simptome, în cadrul unui tablou clinic mai complex.
- Examenul local oftalmologic, clinic şi funcţional al globilor oculari şi a anexelor, se face iniţial cu copilul în stare de veghe şi apoi sedat, ocazie cu care se măsoară tensiunea intraoculară (care este crescută, în jur de 30-50 mmHg), se determină refracţia oculară (care indică un grad variabil de miopie, datorită distensiei globului ocular), se face examenul biomicroscopic şi oftalmoscopic al polului anterior şi posterior al globilor

oculari. Oftalmoscopia evidențiază fenomene degenerative ale retinei. Tot acum efectuează gonioscopia (care evidențiază anomaliile de dezvoltare ale unghiului camerular) şi ecografia oculară mobul B si Doppler, care poate evidenția prezența altor anomalii oculare congenitale asociate.

- Investigații de laborator (uzuale, biochimice din sânge şi urină, enzimatice, metabolice), paraclinice şi genetice.
- Consultații interdisciplinare, de pediatrie, ORL, neurologie, dermatologie, ortopedie, sunt indicate deoarece GC poate fi parte componentă în tabloul clinic al unor sindroame plurimalformative.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul GC primar este chirurgical (goniotomie, trabeculotomie, trabeculectomie). Tratamentul medical este ineficient; se aplică doar ca pregătire preoperatorie.

Rezultatele postoperatorii sunt în general dificil de interpretat, deoarece multe statistici nu arată decât scăderea tensiunii intraoculare postoperator, fără a menționa cum a evoluat în continuare funcția vizuală.

Pacienții cu GC trebuie să fie informați despre caracterul şi evoluția bolii, factorii care agravează evoluția bolii, modul şi strictețea cu care se administrează tratamentul, controlul sistematic al evoluției bolii prin monitorizarea permanentă de către oftalmolog.

Se recomandă urmărirea în timp al acestor pacienți, deoarece mulți dintre ei ajung nevăzători.

Deşi s-ar părea că intervențiile chirurgicale moderne au făcut progrese într-o afecțiune cu prognostic care evolua aproape invariabil spre orbire, totuşi, statisticile mai recente efectuate pe loturi de nevăzători, rămân în continuare descurajatoare şi de aceeea se impune prevenirea apariției nou-născuților cu GC prin diagnosticarea prenatală a afecțiunii.

Crenguța ALBU

Cataracta congenitală (CC)

Semne evidente:

- leucocoria este primul semn clinic care se evidentiază la examenul local al globilor ocular (aspectul alb, alb-stralucitor al pupilei);
- nistagmus; strabism;
- imposibilitate de fixare a privirii;
- mişcări necoordonate ale globilor oculari;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de CC trebuie pus cât mai precoce, deoarece există forme clinice care necesită tratament chirurgical de urgență (cataracta congenitală unilaterală şi cataracta congenitală bilaterală totală).

În stabilirea diagnosticului de certitudine se parcurg o serie de etape:

- Anamneza poate evidenția antecedente heredo-colaterale de CC sau alte anomalii oculare congenitale. De asemenea poate da relații despre modul de evolutie a sarcinii şi a naşterii.
- Examenul clinic general pe aparate şi sisteme conferă relații despre o eventuală asociere a CC cu alte semne şi simptome ce aparțin unui tablou clinic mai larg.
- Examenul local, clinic şi funcțional al globilor oculari şi a anexelor, se face inițial cu copilul în stare de veghe, în midriaza, (frecvent în acest moment precizându-se diagnosticul de CC) şi apoi sedat, ocazie cu care se determină raza de curbură a corneei, refracția oculară (dacă este posibil), valoarea tensiunii intraoculare, se efectuează examenul biomicroscopic şi oftalmoscopic al polului anterior şi posterior al globilor oculari, ecografia oculară în modul B (care poate evidenția şi prezența altor anomalii oculare congenitale asociate cu CC, cum ar fi persistența de vitros primitiv, dezlipire de retină, tumori intra/retro-oculare) şi ecografia Doppler (care poate evidenția persistența vascularizației retrocristaliniene).

- Investigații de laborator (uzuale, biochimice din sânge şi urină, enzimatice, metabolice), paraclinice şi genetice.
- Consultații interdisciplinare, de pediatrie, ORL, neurologie, dermatologie, nefrologie, ortopedie, sunt indicate în cazurile în care CC este parte componentă în tabloul clinic al unei afecțiuni generale.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

CC, indiferent că este progresivă sau totală, unilaterală sau bilaterală, necesită în primul rând un bilanț etiologic precis.

Tratamentul chirurgical este indicat în toate cazurile de CC totală şi în cazurile de CC parțială numai dacă valoarea acuității vizuale scade sub 1/3.

În CC unilaterală intervenția chirurgicală trebuie efectuată cât mai devreme, în primul an de viață, scopul intervenției fiind de a se evita instalarea ambliopiei.

În CC bilaterale, primul ochi va fi operat înaintea vârstei de 1 an iar cel de-al doilea, după 1 an, când ochiul este complet dezvoltat.

Intervenția chirurgicală trebuie adaptată fiecărui caz în parte, facoemulsificarea cristalinului şi implantul de cristalin artificial, fiind tehnica ideală, indicată în toate cazurile de CC, cu următoarele excepții: cataractă postrubeolică, microftalmie, anomalii oculare congenitale asociate (colobom, aniridie, glaucom congenital).

Tratamentul (medical adjuvant, chirurgical şi ortoptic) trebuie să-i asigure copilului, pe cât posibil, o dezvoltare vizuală completă şi armonioasă.

Având în vedere, că mulți dintre pacienții cu CC ajung nevăzători, aceştia trebuie să fie în permanență supravegheați şi informați de către medicul oftalmolog, cu privire la caracterul şi particularitățile de evoluție ale bolii, precum şi posibilitatea de transmitere a afecțiunii la descendenți lor.

Crenguța ALBU

Amauroza congenitală Leber (LCA)

Semne evidente:

- anomalii retiniene singulare sau asociate, cum ar fi: coloboma maculară, aspecte de migrare a pigmentului retinal, puncte subretiniene decolorate;
- semnul oculo-digital, care constă în tendința de lovire, frecare şi/sau presare a ochilor;
- nistagmus, o mişcare pendulară sau circulară a ochilor în orice poziție;
- keratoconusul, o proeminență noninflamatorie a corneei centrale.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul poate fi stabilit pe baza semnelor clinice, istoricului familial şi testelor genetice moleculare. Semnele clinice sunt: pierderea sau alterarea severă a vederii (constatată la naştere sau până la vârsta de şase luni), ştergerea sau reducerea severă a semnalelor la electroretinogramă şi prezența semnului oculo-digital. Istoricul familial poate sugera o transmitere recesivă sau dominantă. Diagnosticul de certitudine al LCA este posibil prin testele genetice moleculare care, deocamdată, sunt accesibile numai în laboratoarele de cercetare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există posibilități de tratament pentru LCA, dar sunt importante îngrijirea şi urmărirea bolnavilor. Pentru prevenirea complicațiilor secundare este necesară descurajarea tendinței repetate a copiilor de a-şi freca şi/sau apăsa ochii.

Ioan VICTOR POP

Albinismul oculo-cutanat (OCA)

Semne evidente:

- hipopigmentarea tegumentelor, părului şi ochilor;
- nistagmus;
- strabism şi reducerea vederii stereoscopice;
- reducerea pigmentului irian şi retinian;
- hipoplazie foveală asociată cu reducerea acuității vizuale;
- tegumentele sunt foarte depigmentate (translucente), iar irisul are culoarea albastru deschis;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de OCAse stabileşte pe baza semnelor clinice, descrise mai sus. Severitatea hipopigmentării, coroborată cu originea etnică a perooanei afectate, precum şi cu asocierile cu alte simptome, permit stabilirea formei de OCA.

Diagnosticuul de certitudine este cel efectuat prin metode de genetică moleculară, dar utilizarea lor este necesară mai mult în evaluarea riscului pentru urmaşi, respectiv diagnosticul prenatal.

Posibilități de tratament

Nu există un tratament adresat direct deficitului de pigmentare, dar sunt posibile măsuri care să reducă expunerea pielii şi ochilor la lumina solară. Măsurile necesare depind de tipul de OCA.Foarte importantă este păstrarea sau ameliorarea acuității vizuale, prin corectarea erorilor de refracție, precum şi reducerea fotofobiei prin lentile opace sau ochelari de soare. Dacă este nevoie, se poate recurge la metode chirurgicale pentru ameliorarea vederii.

Ioan VICTOR POP

Nistagmusul congenital (ICN)

Semne evidente:

• se manifestă clinic prin oscilații ale ambilor ochi mai frecvent orizontale, mai rar verticale sau torsionale sau combinații ale celor trei posibilități, care nu sunt declanşate de un factor extern sau care nu pot fi controlate de către pacient;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza semnelor clinice, descrise mai sus şi a testelor paraclinice. Este necesar ca înainte de efectuarea testelor paraclinice să se facă o evaluare oftalmologică completă a pacientului, pentru a exclude alte afecțiuni cauzate de diverse anomalii retiniene sau ale SNC. Trebuie stabilită amplitudinea şi frecvența nistagmusului, precun şi tipul de nistagmus, pendular, unidirecțional orizontal şi bidirecțional. Testele paraclinice sunt necesare pentru a exclude disfuncțiile retiniene sau ale nervului optic. Acestea includ electroretinografia şi potențialele retiniene evocate.

Posibilități de tratament

Terapia ICN are ca şi scop îmbunătățirea vederii. Înainte de toate este necesară corectarea tuturor erorilor de refracție. În acest scop este utilă, fie prescrierea unui sistem optic, cum ar fi ochelarii cu lentile convergente puternice, fie a lentilelor de contact cu putere divergentă mare.

În cazul adulților pot fi utile şi unele măsuri alternative, cum ar fi acupunctura sau stimularea ramurii oftalmice a nervului trigemen sau stimularea cutanată în zona capului şi gâtului.

Terapia farmacologică este utilă în puține cazuri prin administrarea de Baclofen. Terapia chirurgicală vizează corectarea strabismului sau limitarea oscilațiilor oculare prin scurtarea sau rezecția unora dintre mușchii extrinseci ai globilor oculari

Ioan VICTOR POP

9.
SURDITĂȚILE GENETICE

Hipoacuzia sindromică - Sindromul Usher

Semne evidente:

Trei forme clinice:

- *tipul I:* este cel mai comun (70%) şi asociază hipoacuzie neuro-senzorială profundă congenitală sau precoce cu areflexie vestibulară şi retinită pigmentară severă ce debutează înaintea pubertății, de obicei pe la 10 ani;
- *tipul II*: surditate congenitală care poate fi moderată sau severă pe frecvențele acute, neevolutivă, fără tulburări vestibulare şi cu retinită pigmentară moderată; debutul se produce după pubertate;
- *tipul III*: este foarte rar întâlnit, prezintă hipoacuzie evolutivă cu debut tardiv şi retinită pigmentară ce apare la pubertate, fără afectare vestibulară.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Dovedirea originii genetice a unei surdități este foarte importantă pentru atitudinea terapeutică eficace, incluzând, pe lângă tratamentul individului, testarea celorlalți membri ai familiei şi sfatul genetic. Diagnosticarea acestor cazuri se face printr-o colaborare strânsă între medicul ORL sau audiolog şi genetician şi se bazează pe asocierea mai multor argumente medicale.

Examenul audiologic al pacientului, dar şi bilanț auditiv familial:

- Audiometrie tonală liminară (ATL) – curbele audiometrice rezulate pot fi tipice pentru hipoacuzia genetică (în formă de „U” lărgit sau „în lingură”) sau atipice;
- Audiometrie comportamentală sau cu răsplată vizuală pentru copiii care nu colaborează la ATL
- Audiogramă vocală – atunci când este posibil

- Timpanometrie şi reflex stapedian
- Otoemisiuni acustice tranzitorii şi produşi de distorsiune
- Potenţiale evocate auditive precoce sau Auditory Steady State Response – metode obiective de stabilire a pragurilor auditive, utile mai ales la copiii foarte mici (noi-născuţi, sugari, copii sub 4-5 ani) care nu colaborează la audiograma clasică.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

În toate cazurile de surditate neuro-senzorială sau mixtă la copil trebuie făcută protezarea auditivă imediat de la diagnosticare, în scopul de a permite copilului achiziţia şi dezvoltarea limbajului, care nu se fac în mod spontan. Protezarea auditivă este indicată chiar şi în cazurile de hipoacuzie uşoară. Protezele trebuie purtate permanent pentru a preveni consecinţele neuronale ale privaţiunii senzoriale.

Protezarea trebuie să fie bilaterală (în hipoacuziile bilaterale), cât mai eficace posibil şi readaptată periodic în funcţie de evoluţia surdităţii şi de progresele educaţionale. Cele mai indicate la copil sunt protezele retroauriculare.

Controlul eficienţei protezării se face prin evaluări subiective: audiogramă comportamentală în câmp liber, evaluarea progresului logopedic, interogatoriul familial şi, la copiii care deja au atins vârsta de 4 – 5 ani şi au dezvoltare psiho-intelectuală normală, se pot aborda audiometria tonală în câmp liber şi audiometria vocală.

Pe lângă tratamentul protetic auditiv, pentru reabilitarea comunicării este necesar şi tratamentul logopedic. Reeducarea audio-verbală se va face în paralel cu şcolarizarea în şcoală normală sau specială, după caz.

Se va asigura şi o asistenţă specializată parentală privind informarea corectă cu privire la surditate şi consecinţele ei şi cu privire la tratamentul protetic şi metodele de reabilitare audio-verbală.

O mare importanţă are şi tratamentul afecţiunilor asociate: operaţii de reconstrucţie în cazul malformaţiilor atunci când sunt posibile, tratament de specialitate pentru afecţiunile asociate în surdităţile sindromice: oftalmice, cardiace, renale etc.

Sebastian COZMA

Hipoacuzia nonsindromică autozomal recesivă (Conexina 26)

Semne evidente:

• Surditatea neurosenzorială recesiv autozomală DFNB1 este o surditate de percepție, bilaterală şi simetrică, izolată, prelingual (apare înaintea achiziției vorbirii).

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Imagistic urechea internă şi nervul auditiv sunt neafectate. În consecință aceşti bolnavi pot beneficia de implant cohlear. Diagnosticul precoce urmat de un tratament precoce vor da rezultate bune în aceste cazuri.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Diagnosticul, tratamentul şi urmărirea acestor bolnavi trebuie să fie pluridisciplinară.

Sebastian COZMA

10.
BOLI MITOCONDRIALE

Atrofia optică Leber (LHON)

Semne evidente:

- boala se asociază mai frecvent cu consumul excesiv de alcool şi cu abuzul de ţigări;
- debutează cu apariţia unei pete întunecate sau începeţoşarea porţiunii centrale a câmpului vizual şi cu scăderea percepţiei culorilor, simultan la ambii ochi, în peste 50% din cazuri, iar în restul situaţiilor afectează ambii ochi în cel mult şase luni;
- pata întunecată din porţiunea centrală a câmpului vizual creşte, iar acuitatea vizulă scade treptat, până acolo, încât 80% dintre bolnavi nu pot să-şi distingă degetele
- duce la pierderea definitivă a vederii.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Elaborarea diagnosticului LHONse face pe baza:

- semnelor clinice, cum ar fi apariţia unei pete întunecate în zona centrală a câmpului vizual la ambii ochi şi reducerea dramatică a acuităţii vizuale;
- asocierii ocazionale cu distonie, spasticitate sau scleroză multiplă, mai frecvent la femei;
- debutului la adultul tânăr, mai frecvent şi mai devreme la bărbaţi, respectiv mai rar şi mai tardiv la femei;
- istoricului familial pozitiv la rudele materne;
- a prezenţei factorilor de risc ambientali, cum ar fi abuzul de alcool şi ţigări;
- a explorărilor electrofiziologice – aspectul electroretinogramei şi a potenţialelor evocate;
- explorărilor angiografice cu fluoresceină, care poate evidenţia un pseudoedem al stratului fibrelor optice din retină, precum şi o dilatare a vaselor peripapilare;
- testelor genetice moleculare, care recurg la secvenţierea ADNmitocondrial.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nici un tratament nu este eficient în cazurile de LHON, dar bolnavii necesită îngrijirea atentă pentru prevenirea complicațiilor sau încetinirea evoluției bolii. Este imperios necesară renunțarea la fumat şi la consumul de alcool. Este necesară examinarea oftalmologică periodică, care include evaluarea acuității vizuale, vederii colorate şi ariei câmpului visual.

Ioan VICTOR POP

11.
FACOMATOZELE

Boala von Hippel-Lindau (VHL)

Semne evidente:

- angiomatoza (hemangioblastoza) retiniană;
- nistagmus;
- cataractă;
- decolare retiniană;
- cecitate;
- buftalmie / glaucoma;
- hidrocefalie;
- agenezie / hipoplazie cerebeloasă;
- diplegie / paraplegie /cvadriplegie;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul VHL se bazează pe existența celor 6 leziuni majore:

1. Hemangioblastom al nevraxului (în special cerebel şi măduva spinării)
2. Hemangioblastomul de retină
3. Cancerul renal cu celule clare şi / sau polichistoză renală
4. Feocromocitom
5. Chiştii şi / sau tumorile neuroendocrine ale pancreasului
6. Tumora sacului endolimfatic

Deşi majoritatea pacienților au cel puțin 3 manifestări ale bolii, plecând de la aceste leziuni, se poate afirma diagnosticul pozitiv în următoarele două situații:

1. În cazul lipsei antecedentelor familiale trebuie să existe două leziuni majore din care una prezintă hemangioblastom
2. În cazul istoricului familial pozitiv, o singură leziune este suficientă

Existența feocromocitomului permite încadrarea VHLîn 2 tipuri:

1. VHLtip 1 – carcinom renal + hemangioblastom

2. VHLtip 2A– hemangioblastom + feocromocitom

VHLtip 2B – carcinom renal + feocromocitom

VHLtip 2C – feocromocitom (izolat)

În diagnosticul VHL un rol important îl au diferitele metode de investigație în special imagistice:

- RMNpentru hemangioblastoame ale sistemului nervos, tumori ale sacului endolimfatic, feocromocitom.
- CT abdominală şi /sau echografie pentru tumorile renale, suprarenale, pancreatice
- Echoendoscopia digestivă în caz de suspiciune de tumoră endocrină de pancreas
- Examen de F. O. şi / sau angiografie pentru hemangioblastoamele retiniene
- Scintigrafia cu metaiodo-benzyl guanidină (MIBG) pentru suspiciunea de feocromocitom
- Dozarea metanefrinelor urinare, etc.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Dacă diagnosticul genetic nu e realizabil, se recomandă explorări sistematice pentru depistarea eventuală a leziunilor incipiente. Oricum, supravegherea sistematică a pacienților este indispensabilă pentru evaluarea evoluției leziunilor sau apariția altora noi.

Tratamentul este chirurgical pentru majoritatea leziunilor tumorale (hemangioblastoame şi alte tumori). Se recomandă chirurgie renală cât mai conservatoare pentru evitarea sau întârzierea recurgerii la dializă. Se indica crioterapie şi fotocoagulare pentru leziunile retiniene

Medicamente anti-angiogenice – blocanți ai factorului de creştere al endoteliului vascular (VEGF) se pot utiliza pentru pacienții cu angioblastoame netratabile prin alte metode

Mihail VOLOŞCIUC

12.
BOLI GENETICE CARE PREDISPUN LA CANCER

Retinoblastomul

Semne evidente:

- leucocoria, adică apariția unei pete, de culoare albicios-gălbuie, la nivelul pupilei, ce se observă într-o anumită incidență a luminii, numită și „reflexia ochiului de pisică”;
- strabism;
- lăcrimarea abundentă, ochiul roșu, glaucomul, îngustarea câmpului vizual și pierderea vederii.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Cel mai adesea, diagnosticul este stabilit de către un oftalmolog, care va efectua examenul fundului de ochi, după o prealabilă dilatare a pupilei cu ajutorul unor picături administrate în ochiul copilului. Se poate observa, astfel, tumora ca o masă de culoare albă, la nivelul retinei. Ulterior, examinările se pot completa cu computer-tomografia (CT) sau cu rezonanța magnetică nucleară (RMN). Odată extirpată, tumora poate fi examinată histo-patologic acordându-se o atenție deosebită analizei nervului optic, pentru a stabili o posibilă invazie de vecinatate a celulelor tumorale la nivelul acestuia.

Analiza cromozomială și testele de genetică moleculară pot evidenția tipul de anomalie genetică care stă la baza apariției retinoblastomului, în fiecare caz în parte.

Trebuie avute în vedere și alte examinări de specialitate, pentru a evalua posibile tumori cu alte localizări decât cele oculare, ținând cont de faptul că, astăzi se știe că mutațiile la nivelul genei *RB1* pot fi implicate și în apariția altor tipuri de tumori, cum ar fi tumorile țesuturilor moi, osului, plămânilor sau vezicii urinare.

Pentru cazurile în care a fost depistată prezența unei mutații moștenite pe una din genele alele (perechi) *RB1,* se recomandă examinarea ochiului lunar, până la un an și apoi mai puțin frecvent, pâna la vârsta de trei ani.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Principalul scop al terapiei îl constituie în primul rând supraviețuirea copiilor afectați şi apoi prezervarea vederii. Tratamentul optim nu poate fi stabilit decât prin colaborarea medicilor din diverse specialități: oftalmologie, oncologie pediatrică şi radiologie, iar în ceea ce priveşte profilaxia bolii într-o familie, colaborarea cu un genetician. Alegerea metodei de tratament va ține cont de mărimea tumorii, de localizarea ei, precum şi de extinderea țesutului tumoral. De asemenea, se are în vedere şi faptul că tumora este uni- sau multifocală, unilaterală sau bilaterală.

Opțiunile de tratament includ fotocoagularea, crioterapia (înghețarea tumorii), chimioterapia combinată, urmată de tratament laser local sau pentru a distruge celulele tumorale restante, radioterapie. În cazurile cu tumoră extinsă se încearcă o terapie conservativă, prin combinația dintre chimio şi radioterapie. Tratamentul radical constă în enucleere (extirparea globului ocular afectat), urmată, de obicei, de chimioterapie, atunci când se urmăreşte evitarea apariției unor posibile tumori secundare. În etapa următoare unui tratament aplicat, indiferent de metoda de terapie aleasă, este imperios necesară o urmărire atentă a cazurilor pentru detecția precoce a unei posibile noi tumori intraoculare.

Radu Anghel POP

Polipoza adenomatoasă familială (FAP)

Semne evidente:

- osteoamele mandibulare şi maxilare apar la peste 90% din cazuri şi sunt considerate ca semn predictiv de FAP;
- hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian (CHRPE) se constată la 55-90% din cazuri;
- dinţii supranumerari sau neerupţi pot apare la 33% din cazuri;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul FAP se sprijină pe criterii clinice nespecifice, endoscopice, imagistice şi pe testele genetice. Diagnosticul poate fi dificil de realizat în stadiile iniţiale ale bolii, la purtătorii asimptomatici şi la bolnavii cu mutaţii APC de novo. Astfel, toţi bolnavii cu simptomatologie clinică sugestivă, proveniţi sau nu din familii cu această boală, vor fi evaluate dupa următorul protocol:

- cercetarea hemoragiilor oculte în scaun (testul hemocult)
- colonoscopia, metoda ideală pentru obiectivarea polipilor. Evidenţierea a mai mult de 100 de polipi şi stabilirea structurii lor adenomatoase permite afirmarea diagnosticului de FAP.
- irigografia cu dublu contrast
- ecografia transabdominală, hidrosonografia şi ecoendoscopia
- videocapsula endoscopică – permite un inventar complet al polipilor digestivi.
- CT spiral – permite reconstrucţia colonului
- testarea genetică – stabileşte localizarea mutaţiei la nivelul genei APC

Posibilităţile de tratament, îngrijire şi urmărire

Măsurile terapeutice vor ţine cont de faptul că polipii adenomatoşi involuează spontan după colectomie subtotală cu anastomoză ileo – rectală, proces susţinut de administrarea de antiinflamatoare non steroidiene (NSAIDs), inhibitori de ciclooxigenază- 2 (Cox - 2) şi vitamine.

Tratamentul medical se va baza pe următoarele măsuri:

- administrarea unei alimentații sărace în grăsimi şi bogată în fibre vegetale
- suplimentarea alimentației cu calciu, vitamina C şi vitamina E.
- antiinflamatoarele non steroidiene - Sulindac (APO – Sulin, Clinoril).
- inhibitorii ciclooxigenazei – 2 (COX – 2), sub formă de Celecoxib (Celebrex).

Tratamentul chirurgical

La bolnavii cu polipi adenomatoşi reduşi sau absenți la nivel rectal se recomandă colectomie subtotală cu anastomoza ileo – rectală. Formele de FAP cu adenomatoză vor beneficia de colectomie completă.

Dispensarizarea familiilor cu mutație APC confirmată începe la vârsta de 10-11 ani, când se va efectua testul genetic şi va începe screening-ul clinico – paraclinic. Supravegherea va începe cu o rectosigmoidoscopie şi se va continua cu o colonoscopie, efectuată din 3 în 3 ani. Descoperirea polipilor adenomatoşi, a CHRPE sau a altor manifestări sistemice, reprezintă argumente pentru recomandarea colectomiei profilactice între 17 şi 20 ani. În familiile fără mutații APC, rudele cu risc teoretic ar trebui monitorizate endoscopic, după un protocol riguros.

Ioan SIMEDREA

13.
BOLI ALE SANGELUI

Hemofiliile A şi B

Semne evidente:

- bolnav de sex masculin cu sau fără antecedente familiale care prezintă fie o sângerare prelungită, fără tendință la oprire spontană, fie hemoragie profundă provocată, cu tendința de oprire tardivă, prin creşterea tensiunii locale şi compresiune vasculară.
- manifestările hemoragice rareori apar din perioada neonatală (6% din cazuri), diagnosticul precizându-se, de obicei, după vârsta de sugar (32% din cazuri) iar în 30-40% din cazuri la vârsta de adult
- 1-2% din nou-nascuții cu hemofilie pot prezenta hemoragie intracraniană, cefalhematomul putând fi sugestiv la nou-născutul cu antecedente familiale pozitive;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Confirmarea prin explorări de laborator parcurge mai multe etape succesive:

- evidențierea hipocoagulabilității globale prin prelungirea timpului de coagulare, a timpului Howell, a toleranței la heparină şi a constantei „r + k" pe trombelastogramă;
- localizarea acestei deficiențe la nivelul fazei de trombo-plastinoformare endogena printr-un consum de protrombină scurtat iar TPT si TPTAprelungit, asociind un timp Quick normal;
- evidențierea afectării f VIIIprin corecția consumului de pro-trombină, timpului Howell şi TPT cu plasmă proaspătă şi plasmă adsorbită;
- dozarea de f VIII, precizând astfel forma clinică de hemofilie;
- punerea în evidență a anticorpilor circulanți, una dintre

complicațiile cele mai importante ale bolii.

Diagnosticul hemofiliei Apoate fi dificil de pus în perioada de nou-născut datorită faptului că TPT şi TPTAsunt în mod obişnuit alterate la nou-născut iar f VIII creşte în mod reactiv la stresul hipoxic al naşterii; de aceea pentru confirmarea diagnosticului, nou-născuții suspecți de a avea hemofilie trebuie urmăriți pe o perioadă de săptămâni-luni. De asemenea, erori de diagnostic pot fi legate şi de recoltarea dificilă, adeseori întâlnită la copilul mic, când în sângele prelevat se antrenează şi urme de tromboplastină tisulară care falsifică rezultatul.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Baza tratamentului este substituția cu factor VIII, care trebuie să fie cât mai pur, cât mai concentrat (pentru a evita încărcarea volemică, mai ales la vârstele mici), derivat din sânge şi inactivat viral sau obținut prin inginerie genetică (factor recombinant). Dozele de f VIIIcare trebuie administrate depind de forma de boală, de sediul sângerării, de severitatea accidentului hemoragic, de necesitatea intervenției chirurgicale şi de tipul acestei intervenții.

Tratamentul trebuie realizat într-un centru clinic de hemofilie sau sub conducerea acestuia, centru care să vizeze o abordare pluridisciplinară a bolnavului, având obligația asigurării colaborării clinicianului hematolog cu medicul ortoped, infecționist, fizioterapeut şi recuperator, stomatolog, psiholog, terapeut ocupațional, genetician, dietetician, asistent social, etc.

Măsurile de ordin general, adresate bolnavului cu hemofilie sunt extrem de complexe, adaptate formei de boală şi complicațiilor instalate în timp:

- contraindicarea unor manevre medicale sângerânde, a intervențiilor chirurgicale, ORLşi stomatologice sângerânde fără pregătire substitutivă pre-, intra- şi postintervenție şi restrângerea lor la indicațiile imperative;
- evitarea medicației antiagregantă trombocitară (cu deosebire aspirina), în formele severe chiar ibuprofenul şi naproxenul, analgezicele recomandate fiind paracetamolul şi codeina; nu

se va aplica gheață direct pe tegumentele neprotejate;

- evitarea imoilizării prelungite şi folosirea aparatului gipsat circular;
- osteotomia corectoare, artroplastia de rezecție sau artroplastia cu proteză articulară sunt indicate în stadiile avansate de artropatie cronică hemofilică.
- hidroterapia este una dintre metodele cele mai recomandate pentru această categorie de bolnavi.

Consultul genetic si sfatul genetic sunt esentiale pentru realizarea preventiei in familia pacientului afectat si identificarea femeilor purtatoare cu risc de a avea baieti afectati.

Margit ŞERBAN, Mihaela BĂTĂNEANȚ

Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD)

Semne evidente:

- recurența puseelor hemolitice declanşate de factori exoeritrocitari (medicamente, infecții, vicia fava
- istoricul familial pozitiv pentru boală

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

La persoanele suspecte se vor efectua teste care să evidențieze rata scazută de formare a NADPH-ului: teste semicantitative (frecvent folosite pentru screening), teste cantitative, care confirmă deficitul de G-6-PD, testele de biologie moleculară, care evidențiază mutația la nivel de genă şi care nu sunt folosite în mod uzual. La ele se apelează doar în cazurile în care o femeie este suspectă de a fi heterozigotă, testele enzimatice cantitative sunt normale iar tipul de mutație din familia respectivă este cunoscută, sau pentru diagnosticul prenatal.

Hemograma efectuată în puseele hemolitice indică o anemie normocromă, normocitară, de la moderată până la severă, cu reticulocitoză marcată şi prezența corpilor Heinz în reticulocite. Numărul trombocitelor poate fi normal, crescut sau moderat scăzut. Bilirubina neconjugată este crescută iar în urină se evidentiază prezența hemoglobinei ca marker al hemolizei intravasculare.

Diagnosticul heterozigoților se face utilizând testul cantitativ, la aceştia G-6-PD având o valoare cuprinsă între normal şi 30 % din activitatea enzimatică normală.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Criza de hemoliză acută beneficiază de tratament cu transfuzie de masă eritrocitară în funcție de severitatea hemolizei. Criza de hemoliză neonatală (icterul neonatal) nu beneficiază de tratament diferit de cel al altor cauze de hemoliză. În formele cu hemoliză cronică, dacă anemia nu este severă, tratamentul constă în administrarea de acid folic şi vitamina E şi evitarea expunerii la factorii declanşatori ai hemolizei. Transfuzia de masă eritrocitară este indicată când hemoglobina

scade sub 8g/dL sau în perioadele de exacerbare a hemolizei. Dacă bolnavul necesită transfuzii frecvente se va lua în considerare inițierea tratamentului chelator al fierului încă de la vârsta de 2 ani. Splenectomia se indică foarte rar. numai dacă: (1) splenomegalia este enormă şi perturbă desfăşurarea normală a activității bolnavului; (2) există dovada hipersplenismului şi (3) anemia este persistent severă în absența indicațiilor de la 1 si 2. Dacă se ia decizia de a efectua splenectomie, bolnavul va fi obligatoriu vaccinat cu Pneumovax anterior splenectomiei iar după aceasta va urma tratament profilactic cu penicilină.

Margit ŞERBAN, Mihaela BĂTĂNEANȚ

β-Talasemia

Semne evidente:

- retard staturo-ponderal şi pubertar, stări febrile prin infecţii intercurente sau de etiologie neprecizată;
- un aspect fenotipic particular care se constituie progresiv: facies mongoloid, craniu voluminos, turiform, hipertelorism, pomeţi proeminenţi, nas scurt şi aplatizat, maxilar superior hipertrofiat, prognatism, gingii proeminente, dentiţie malimplantată;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de β-talasemie este suspectat la un bolnav care prezintă hemoliză cronică, fenotip particular, anemie cu hipocromie marcată şi confirmat de electroforeza de Hb care ne arată creşterea HbF şi/sau HbA2.

În forma majoră tabloul hematologic constă în anemie severă (Hb sub 5g%) cu mare hipocromie, microcitoză şi dezordine eritrocitară. Reticulocitele sunt moderat crescute (rareori depăşesc 50‰), fiind însoţite de eritroblastoză marcată. Există leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare iar numărul trombocitelor este normal, putând scădea în condiţii de hipersplenism. Medulograma evidenţiază o celularitate global crescută, cu hiperplazia marcată a seriei eritroblastice şi devierea la stânga a curbei de maturare eritroblastică, sideroblaştii fiind în cantitate crescută. De asemenea, feritina şi rezistenţa osmotică sunt crescute.

În mod caracteristic, concentraţia HbF este crescută la valori de 10-20%, HbA2 fiind aproape întotdeauna uşor crescută. Celelalte forme se caracterizată printr-un deficit hemoglobinic mai atenuat, cu menţinerea aceloraşi particularităţi de hipocromie, microcitoză şi dezordine eritrocitară.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul în talasemie are drept scop principal menţinerea Hb la valori de 10-12 g %, valori care asigură o stare de bine a bolnavului, creşterea şi pubertatea sunt normale, splenomegalia şi absorbţia

intestinală de fier diminuate. Datorită riscului mare de hemosideroză, datorat atât bolii cât şi transfuziilor repetate, se impune asocierea unei terapii chelatoare de fier. Se poate asocia administrarea de acid ascorbic (vitamina C). Deoarece splina bolnavului cu talasemie este o splină congestivă şi eritropoietică, splenectomia nu se recomandă de rutină. Este preferabil să se amâne splenectomia după vârsta de 5 ani şi este obligatorie profilaxia infecţiilor cu penicilină şi vaccin antipneumococic. Poate fi nevoie de suplimentarea cu vitamina E şi acid folic. Transplantul medular alogenic îşi are indicaţia la pacienţii bine chelaţi şi la cei lipsiţi de afectare hepatică, condiţie pe care o îndeplinesc cei cu vârste mici. Terapia genică, care poate corecta talasemia prin transferul unei gene a β-globinei normale în celula stem hematopoietică pluripotentă este în stadiu de experiment.

Margit ŞERBAN, Mihaela BĂTĂNEANŢ

Anemia Fanconi (AF)

Semne evidente:

- statura mică, cu trăsături delicate;
- hiperpigmentare generalizată la nivelul trunchiului, gâtului, zonelor intertriginoase, pete café au lait, zone hipopigmentate;
- membre superioare: police – absent sau hipoplazic, supranumerar, bifid, rudimentar, scurt, jos inserat, trifalang, tubular, hiperextensibil ; radius – absent sau hipoplazic (defectul la nivelul radiusului nu apare niciodată singular ci în asociere cu defect la nivelul policelui) ; mâini – clinodactilie, eminentă tenară hipoplazică, 6 degete, absența primului metacarpian, degete anormal conformate, scurte; ulna – displazică;
- microcefalie, micrognație, profil de pasăre, scafocefalie, atrezie coanală ; gât – scurt, palmat, inserție joasă a părului ; coloana vertebrală – spina bifida, scolioză, anomalii vertebrale, sindrom Klippel-Feil, vertebre suplimentare; picioare – sindactilie, degete anormal conformate, picior plat, 6 degete, degete scurte; membre inferioare – luxație congenitală de șold, coxa vara;
- microftalmie, strabism, epicant, hipertelorism, ptoză palpebrală, cataractă, astigmatism, epiphora, nistagmus, iris mic;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de AF este sugerat în toate situațiile în care anomaliilor structurale li se asociază anemia aplastica. Diagnosticul este confirmat prin examen citogenetic din sânge periferic, care arată rupturi cromozomiale şi prin evidențierea fragilității cromozomiale. Deoarece în ¼ din cazurile de AF nu există defecte structurale ci numai anemie aplastică se impune obligativitatea efectuării examenului citogenetic la toți pacienții cu anemie aplastică.

Prin metode de genetică moleculară se pot identifica genele implicate în apariția AF. Aceste teste se efectuează, în general, numai în laboratoarele de cercetare, excepție facand identificarea mutației cel mai frecvent întâlnită la evreii Ashkenazi.

Alte metode de explorare: hemograma completă care evidențiază anemia cu macrocitoză, reticulopenie, trombocitopenie şi leucopenie, aspiratul sau biopsia medulară relevă o maduvă hipocelulară pe fond de încărcare grasă, ecografia abdominală şi cardiacă sunt explorări obligatorii în toate cazurile, cărora li se adaugă explorările radiografice şi de rezonanță magnetică nucleară, toate efectuate cu scopul de a identifica eventualele defecte structurale.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Insuficiența medulară şi leucemia pot fi tratate sau prevenite prin transplantul de celule stem hematopoietice sau prin terapie genică. Bolnavii cu AF continuă să prezinte un risc crescut comparativ cu populația generală de a dezvolta tumori solide în ciuda reuşitei transplantului medular (risc crescut pentru cancer hepatic, leucemie, tumori la nivelul capului şi gâtului, cancer esofagian, vulvar). Leucemia mieloidă acută a fost raportată la 10% dintre pacienții cu AF iar sindromul mielodisplazic la aproximativ 6% din cazuri. Riscul de a dezvolta aceste boli creşte odată cu vârsta. 10 – 30 % dintre pacienții cu AF vor dezvolta tumori solide.

Pacienții cu malformații renale pot dezvolta insuficiență renală cronică iar cei cu malformații cardiace severe, hipertensiune pulmonară şi insuficiență cardiacă. De asemenea probleme serioase pot ridica deficiențele de vedere şi auz. Complicații frecvente şi deseori de severitate, cu risc vital, sunt hemoragiile şi infecțiile, expresie directă a insuficienței medulare. Trebuie evitate traumatismele, sângerările, trebuie menținută o igienă riguroasă a corpului şi dentiției pentru a preveni infecțiile care pot lua o alură de mare severitate.

Margit ŞERBAN, Mihaela BĂTĂNEANȚ

14.
BOLI GENETICE RENALE

Sindromul Alport

***Semne evidente*:**
- hematuria;
- hipertensiunea arterială, edemele şi sindromul nefrotic;
- pierderea bilaterală senzoneuronală a auzului pentru sunetele cu frecvență înaltă;
- tulburările oculare includ ulcerații corneene şi lenticuloză anterioară, patognomonică;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic
- hematurie inexplicabilă şi istoric de nefrită la o rudă de gradul întâi a pacientului sau la un alt bărbat de care acesta este legat printr-un numar oarecare de femei
- hematurie persistentă fără dovada unei alte nefropatii dobândite, cum ar fi rinichiul polichistic, GBM sau nefropatie IgA.
- pierdere bilaterală senzoneuronală a auzului între 2000 şi 8000 de Hz; pierderea auzului survine gradual, nu este prezentă in copilăria timpurie şi apare cel mai frecvent după vârsta de 30 de ani.
- mutații survenite la nivelul COL4A3, COL4A4, COL4A5.
- evidența imunohistochimică a lipsei complete sau parțiale a epitopului Alport la nivelul membranelor bazale glomerulare şi/sau epidermice.
- anormalități larg răspândite la nivelul ultrastructurii membranei bazale glomerulare, în mod particular separare, slăbire şi subțiere.
- leziuni oculare ce includ cataracta posterioară subcapsulară, distrofie polimorfă posterioară, lenticuloza anterioară şamd.
- progresie graduală spre IRC a pacientului în cauză şi cel puțin încă doi membri ai familiei.
- leiomiomatoză difuză esofagiană sau genitală feminină sau ambele.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Nu există un tratament al acestei afecțiuni. Se studiază terapia genică dar şi studii pe animale folosind lanțul alpha-5 (IV) de colagen uman (la cîini cu sindrom Alport forma legată de X). Tot studii pe animale sugerează efecte benefice ale inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) având ca efect reducerea proteinuriei şi a progresiei spre IRC, cu sau fără hipertensiune adăugată. Unele studii necontrolate şi pe loturi mici arată beneficiul utilizării cyclosporinei ce reduce proteinuria. Transplantul renal este soluția pentru cei cu IRC decompensată, cu supraviețuire bună a grefei renale.

Mihai GAFENCU

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)

Semne evidente:

- *Manifestarile renale* sunt cauzate de prezența şi mărimea chiştilor renali (durerea localizată în flancuri, spate sa abdomen) sau a unor complicații: litiază renală, infecții urinare, hemoragie intrachistică sau hematurie, insuficiență renală cronică.
- *Manifestările extrarenale* cele mai frecvente sunt: prezența chiştilor în alte organe (ficat, pancreas, ovare, creier, etc), hipertensiune arterială, manifestări cardiace (în special prolapsul de valvulă mitrală), diverticuloză colonică şi anevrisme intracraniene, hernii de perete abdominal.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Stabilirea diagnosticului de ADPKD la un pacient cu o simptomatologie renală sugestivă, eventual manifestări extrarenale şi o anamneză familială pozitivă se bazează, în esență, pe ecografia renală. Criteriile de diagnostic echografic a ADPKD (după Ravine et al, 1994) sunt adaptate în funcție de vârstă, pentru a reduce numărul rezultatelor fals negative sau fals pozitive:

- sub 30 de ani este suficientă prezența a cel puțin doi chişti unilateral sau bilateral;
- între 30 şi 59 de ani este necesară prezența a cel puțin doi chişti în fiecare rinichi;
- peste vârsta de 60 de ani pentru stabilirea diagnosticului este necesară prezența a minim patru chişti în fiecare rinichi.

Aceste criterii au o sensibilitate de 100% pentru persoanele peste 30 ani si pentru persoanele sub 30 ani cu mutatie in gena PKD1 si de 67% la persoanele sub 30 ani cu mutatie in gena PKD2. La un copil cu unul din parinti bolnav prezența de rinichi mari ecogenici dar fără evidențierea chistilor pune diagnosticul de ADPKD.

În cazul unor dificultăți, pentru diagnosticul de certitudine se apelează la tehnici imagistice mai performante (CT sau RMN) sau la

testarea genetică. Metodele de analiză moleculară permit diagnosticul ADPKD fie prin analiza directă a genei, fie prin identificarea unor markeri ADNpolimorfici situați în vecinătatea genei PKD şi transmişi împreună cu aceasta de la părinți la copii („tehnici de înlănțuire genetică").

Testarea genetică este indicată în două situații:

(1) stabilirea *statusului genetic la tinerii peste 18 ani*, cu risc de 50% (cînd ecografia nu poate evidenția totdeauna chiştii); în funcție de rezultat ei pot lua o decizie informată în planingul lor familial;

(2) evaluarea unui *donator sănătos* înrudit cu pacientul care va fi transplantat.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

După stabilirea diagnosticului de ADPKD este necesară *evaluarea structurii şi funcției renale, precum si evaluara manifestărilor extrarenale*, în special cardiovasculare şi cerebrale. Se vor urmări:

- mărimea rinichilor, numărul şi mărimea chiştilor, localizarea şi măsurarea chiştilor mari cu risc de complicații;
- funcția de epurare renală, capacitatea de concentrare, prezența şi mărimea proteinuriei;
- identificarea nivelului de agresivitate a bolii şi a factorilor de progresie spre IRC.
- monitorizarea tensiunii arteriale;
- depistarea echocardiografică a valvulopatiilor ;
- depistarea unei eventuale prezențe a chiştilor în alte organe;
- istoric familial pozitiv de anevrisme intracraniene sau semne neurologice sugestive.

Pacienții diagnosticați în diferite stadii de boală şi purtătorii sănătoşi de genă mutantă vor fi monitorizați şi supravegheați cu atenție cu scopul *înlăturării factorilor de progresie a bolii*, de prevenire sau tratare a complicațiilor, precum şi de frânare, în măsura posibilului, a progresiei bolii spre IRC terminală. Factori negenetici care grăbesc progresia bolii spre IRCT sunt: HTA, cu hipertrofie ventriculară stângă; chişti renali de dimensiuni mari; manifestări extrarenale importante; vârsta peste 40 ani; prezența retenției azotată

Tratamentul patogenic ar trebui să prevină apariția chiştilor şi creşterea în volum a acestora. Aceste două acțiuni sunt în prezent în stadiu de experiment.

Roxana COJOCARIU, Mircea COVIC

Polichistoza renală autozomal recesivă (PKRAR)

Semne evidente:

- afectarea renală;
- afectarea hepatică;
- nefromegalie (rinichi mărit de volum);
- insuficieența renală, hipertensiunea arterială, adesea severă şi infecțiile urinare;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic are nevoie de confirmarea prin diverse investigații paraclinice. Echografia pune în evidență rinichii măriți de volum, precum şi prezența formațiunilor chistice. Ca examinări radiologice se recurge la: radiografia abdominală pe gol, urografia intrevenoasă şi esofagografia. Tomografia computerizată – cu substanță de contrast se recomadă a se practica de obicei după vârsta de 5-7 ani. Scintigrama renală complectează investigațiile imagistice. Histologia relevă o multitudine de dilatații chistice, dispuse radial, dezvoltate în prelungirea tubilor colectori. Echografia hepatică evidențiază ectazii ale căilor biliare, un ficat heterogen şi eventual semne de hipertensiune portală. Biopsia arată disgenezia biliară cu canale biliare multiple şi dilatate şi o fibroză a spațiilor porte

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Bolnavul trebuie urmărit de un nefrolog pediatru. Măsurile terapeutice sunt în funcție de tipul şi gravitatea manifestărilor. Pentru manifestările renale: HTA(răspuns eficient după administrarea enzimelor de conversie), tratamentul conservator al insuficienței renale (regim restrictiv proteic, suplimentare cu bicarbonați, prescriere de vitamină D, Ca), pregătirea dializei şi a transplantului renal. Pentru manifestările hepatice: aspirina este interzisă în caz de hipertensiune portală. Episoadele febrile inexplicabile pot sugera o infecție a căilor biliare (antibioterapie corespunzătoare), hemoragia digestivă necesită un mediu spitalicesc specializat. Poate fi eventual necesară o deviație porto-sistemică. Tratamentul stadiului de insuficiență renală terminală constă în dializă şi transplant renal.

Ioan SABĂU

Cistinoza

Semne evidente:

- retardul de creştere este cea mai comună trăsătură;
- ochii sunt afectați timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă;
- depigmentări retiniene neregulate şi periferice;
- hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia,
- afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăți de mers, înghițire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea functiilor intelectuale, chiar orbirea.
- în mod particular copiii pot prezenta apetit capricios;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

În forma infantilă, nefropatică, rinichiul este afectat timpuriu prin depunerile cristalelor de cistină în celulele tubului proximal, ceea ce duce la apariția sindromului Fanconi (Debre – Fanconi), caracterizat prin depleții ale substanțelor reabsorbite în mod normal la acest nivel, cum ar fi sodiul, potasiul, fosfații, calciul, magneziul, bicarbonatul, astfel încât acidoza metabolică şi dezechilibrele electrolitice contribuie la afectarea procesului de creştere a copiilor cu cistinoză. Numeroşi medici de familie şi chiar din spitale nu sunt familiarizați cu această boală şi multe cazuri rămân nediagnosticate. Cistinoza se poate confirma prin analize de laborator al sângelui, la nivelul leucocitelor şi fibroblaştilor. Diagnosticul prenatal poate fi stabilit încă din primul trimestru de sarcină, prin măsurarea nivelului de cistină in culturile de fibroblaşti din lichidul amniotic şi vilozitățile coriale. Diagnosticul genetic nu este încă posibil.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Trebuie înlocuite pierderile urinare printr-o hidratare optimă şi administrare de suplimente de potasiu, bicarbonat, fosfați, viatmina D, carnitină, glucoză, în funcție de rezultatele analizelor de laborator. Indometacinul duce la reducerea pierderilor de apă, sodiu şi potasiu,

dar potențialul ulcerogenic al acestuia, precum şi accentuarea disfuncției renale limitează administrarea sa. Hormonii de creştere sunt utili în corectarea tulburărilor de creştere, dar acest tratament nu le este util pacienților puberi aflați in terapia de substituție renală; hormonii tiroidieni corectează hipotiroidia.Cisteamina reprezintă, alături de transplantul renal, tratamentul de bază al bolii. Se impone, de asemenea, tratarea tuturor complicațiilor apărute: oftalmologice, neurologice, endocrinologice, gastroenterologice.

Mihai GAFENCU

15.
BOLI METABOLICE

Mucopolizaharidoza tipI (MPZ I) - Sindromul Hurler

Semne evidente:

- dismorfismul facial: trăsături infiltrate, macroglosie, frunte proeminentă;
- talie mică, cu gâtul şi trunchiul scurt;
- deformări osoase: cifoză, cifo-scolioză, genu valgum, displazie de şold şi contractură în flexie a degetelor;
- hepato-splenomegalie;
- opacități corneene, glaucom;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul bolii este stabilit pe baza semnelor clinice şi a examinărilor de laborator. Examinările nespecifice au ca obiectiv evaluarea suferinței organelor şi sistemelor afectate: EKG, ecocardiografie, radiografie toracică, probe funcționale respiratorii, radiografii osoase şi osteodensitometrie. Examinarea specifică de elecție constă în determinarea activității α-L-iduronidazei în leucocite sau fibroblaşti, aceasta având la pacienți valori situate sub 1% din valoarea normală. Analiza ADN permite precizarea mutațiilor. Corelația genotip-fenotip este imperfectă, cu excepția mutațiilor nule care determină apariția celor mai severe forme de boală.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul specific, încercat inițial a fost transplantul medular, cu rezultate incerte şi grevat de un mare risc. În prezent, este disponibil tratamentul de substituție enzimatică (TSE) cu α-L-iduronidază. Preparatul comercial, Aldurazyme (Compania Farmaceutică Genzyme) se administrează săptămânal în perfuzie i.v., în doză de 100 UI/kg/doză. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează diferitele manifestări clinice ale bolii: proteză auditivă, grefă coronară, shunt ventricular peritoneal; decompresiune chirurgicală a

nervului median, oxigenoterapie, eventual traheostomie pentru riscul de apnee în somn, adeno-amigdalectomie, cura herniilor abdominale, tratament ortopedic.

Paula GRIGORESCU - SIDO

Mucopolizaharidoza tipII(MPZ II) - Sindrom Hunter

Semne evidente:

- dismorfismul facial (trăsături infiltrate, macroglosie);
- hepato-splenomegalie;
- deformări osoase cu contracturi în flexie;
- inserție anormală a dinților;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Examinările specifice includ: dozarea glicozaminoglicanilor urinari (valori crescute), a iduronat-2-sulfatazei în leucocite (valori net scăzute) şi analiza ADN, pentru decelarea mutațiilor. Examinările nespecifice (bio-umorale, radiologice, imagistice) evaluează organele şi sistemele afectate.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul specific, de substituție enzimatică este disponibil de dată recenta. Iduronat-2-sulfataza se administrează săptămânal, în perfuzie i.v., în doză de 0,5 mg/kg. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează suferința organelor şi sistemelor afectate.

Paula GRIGORESCU - SIDO

Mucopolizaharidoza tipIV (MPZ IV)
- Sindrom Morquio

Semne evidente:

- deformări ale coloanei vertebrale (lordoză, scolioză);
- deformare extremităților oaselor lungi, ale oaselor mâinilor, osteoporoză;
- opacifierea corneei;
- dismorfism particular (trasături aspre, gura mare);

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul specific constă în dozarea activității (în leucocite sau fibroblaşti) a celor două enzime, care arată valori mult reduse.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratament specific nu există în prezent. Riscul mielopatiei cervicale poate fi prevenit prin intervenții chirurgicale la nivelul coloanei vertebrale cervicale.

Paula GRIGORESCU - SIDO

Boala Gaucher (BG)

Semne evidente:

- Leucopenia
- Anemia
- Trombocitopenia
- Suferința hematologică
- Splenomegalia
- suferință pulmonară cronică

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Examinările nespecifice includ: examen hematologic periferic; teste funcționale hepatice; radiografii osoase; ecografie abdominală; +/- TC, RMN– pentru evaluarea spleno-hepatomegaliei; RMN, osteodensitometrie – pentru evaluarea bolii osoase şi determinarea unor așa numiți „markeri surogat", enzime cu valoare crescută în BG, foarte importantă din acest punct de vedere fiind chitotriozidaza.

Examinările specifice includ: dozarea β – glucozidazei acide în leucocite, care la pacienții cu BG are o valoare ≤ 30% din cea a subiecților sănătoşi şi analiza ADN, pentru decelarea mutațiilor.

Corelația între genotip (mutațiile decelate) şi fenotip (tabloul clinic) în BG este prezentă, dar imperfectă. Prezența mutației N370S în genotip (homozigot sau heterozigot compus) determină apariția exclusiv a tipului 1 de boală, iar prezența genotipului homozigot L444P determină tipul 3 al bolii.

Caracterul imperfect al corelației genotip-fenotip este ilustrat de severitatea variabilă a bolii la pacienți cu acelaşi genotip, chiar în aceeaşi familie.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul nespecific al bolii la care s-a apelat înainte de introducerea terapiei de substituție enzimatică, ameliorează numai parțial şi tranzitor, unele simptome/semne ale bolii. Din această categorie fac parte: transfuziile cu masă trombocitară sau eritrocitară, medicația antialgică şi tratamentul ortopedic pentru suferința osoasă şi

splenectomia (contraindicată astăzi, deoarece în paralel cu ameliorarea hematologică, agravează boala osoasă şi suferința hepatică).

Tratamentul specific constă, în terapia de substituție enzimatică şi terapia de reducere a substratului. Transplantul medular (măsură terapeutică de mare risc şi cu rezultate discutabile) la care s-a apelat inițial, nu mai este indicat în prezent.

Terapia de substituție enzimatică (TSE) s-a efectuat, inițial cu un produs extras din placentă (Algluceraza) şi astăzi cu un produs obținut prin tehnologie ADNrecombinant (Imigluceraza). Imigluceraza – nume comercial Cerezyme – în flacoane de 200 UIşi 400 UI– este astfel condiționată încât se acumulează la nivelul celulelor macrofage încărcate cu glicozid-ceramidă, reprezentând o terapie țintită.

Se administrează în perfuzie i.v.. la 2 săptămâni interval, în doze variabile, dependente de vârsta pacientului şi de severitatea bolii, care pentru cei mai mulți dintre pacienți sunt cuprinse între 30 – 60 UI/kg în tipul 1 şi de 100 UI/kg în tipul 3 de boală. Rezultate terapeutice sunt spectaculare, iar efectele adverse – practic absente.

Terapia de reducere a substratului vizează reducerea sintezei de glicozil-ceramidă, substanța care trebuie metabolizată de β – glucozidaza acidă. Se utilizează în acest sens, preparatul Zavesca, administrat per oral, în doză de 3 x 100 mg/zi. Ameliorarea este numai parțială şi mai lentă decât cea constatată cu TSE iar ca efecte adverse, se menționează diareea şi tremorul.

Speranța terapeutică în perspectivă o reprezintă introducerea genei normale în organismul bolnavilor (*terapia genică).*

Paula GRIGORESCU - SIDO

Mucopolizaharidoza tipIII (MPZ III) - Sindrom Sanfilippo

Semne evidente:

- hiperreactivitate;
- agresivitate;
- limbajul este sărac;
- trăsăturile feței uşor infiltrate

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul specific se stabileşte prin dozarea activității (în leucocite sau fibroblaşti) a enzimelor, care la pacienți are valoare foarte redusă.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratament specific nu există, dar se derulează studii avansate care dau speranțe pentru utilizarea preparatului Zavesca (miglustat).

Paula GRIGORESCU - SIDO

Boala Niemann-Pick (NP)

Semne evidente:

- afectarea creşterii: hipostatură, deficit ponderal;
- oculare: „pata roşie-cireşie" la 50% din pacienți;
- abdominale: creşterea în volum a abdomenului;
- splina: splenomegalia;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul specific de boală Niemann-Pick se face prin determinarea nivelului de activitate a sfingomielinazei acide în leucocite sau culturi de fibroblaşti, nivel care este foarte scăzut (sub 5%). În țara noastră această investigație nu este încă disponibilă.

În absența examinărilor specifice, examinarea histopatologică a diferitelor țesuturi, obținute prin puncție biopsie hepatică, medulogramă sau postsplenectomie, poate aduce indicii în favoarea diagnosticului prin evidențierea celulei Niemann-Pick; aceasta însă nu este patognomonică pentru boala Niemann-Pick putând fi prezentă şi în alte boli ca: boala Wolman, boala de stocaj a esterilor de colesterol sau deficitul de lipoprotein-lipază.

Evaluarea hematologică poate decela scăderea numărului de trombocite, leucocite şi hematii, prin hipersplenism hematologic (distrucție la nivelul splinei mărite).

Radiografia toracică evidențiază infiltratul reticulonodular chiar la pacienții fără simptome iar testele funcționale respiratorii (spirometria) evidențiază hipoxemia.

Examenul oftalmologic poate evidenția, la jumătate dintre pacienți, „pata roşie, cireşie".

Analiza mutațiilor este posibilă în laboratoare specializate (încă nedisponibile în România), precizarea mutației unui pacient fiind utilă întrucât permite identificarea purtătorilor în familiile cu risc şi diagnosticul prenatal.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Boala Niemann-Pick nu beneficiază, în prezent, de un tratament

eficient. Transplantul de celule stem a fost efectuat la unii pacienți cu boală Niemann-Pick tip Adar rezultatele nu au fost comunicate încă. La unii pacienți cu tip Ade boală Niemann-Pick s-a încercat – fără succes însă - transplantul hepatic iar la cei cu tipul B de boală, transplantul de celule amniotice.

Transplantul de măduvă osoasă a reusit sa determine reducerea volumului ficatului şi splinei, ca şi a infiltratului pulmonar la unii pacienți cu tipul B de boală. Transplantul de plamân, care ar avea indicație la pacienții cu tip B de boală Niemann-Pick cu afectare pulmonară severă, nu a fost efectuat până în prezent. Splenectomia trebuie evitată atât timp cât este posibil deoarece îndepărtarea splinei este urmată de agravarea suferințe pulmonare.

Terapia de substituție enzimatică, în tipul B, ca şi terapia genică, sunt considerate terapii de viitor, fiind în curs de realizare. Terapia dietetică, cu aport redus de colesterol poate fi indicată la pacienții cu tip C şi D de boală Niemann-Pick, dar beneficiile clinice nu sunt convingătoare. Terapia de reducere a substratului prin utilizarea Zavesca (OGT-918) - în tipul C de boală se află în fază de trial clinic.

Victoria CREȚ

Sindromul Lesh Nyhan

Semne evidente:

- doar baietii sunt afectati
- automutilarea apare odată cu apariția dentiției, sub formă de mușcare a limbii sau suptul degetelor;
- primele semne ce apar, sunt prezența de cristale portocalii în scutec, sau cristalurie cu obstrucția tractului urinar;
- retardul psihomotor devine evident abia la vârsta de 3-6 luni, când apare o întârziere în achiziții: susținerea capului, poziția în şezut şi o hipertonie generalizată;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul este susținut de semne clinice şi determinări biochimice, enzimatice, moleculare:

- Tulburări de comportament /autism
- Retard mental/ Automutilare
- Hipertonie / spasticitate/ rigiditate
- Parapareză / tetrapareză
- Artrită/ Anemie
- Hematurie/ Hiperuricemie
- Insuficiență renală

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Alopurinolul, un inhibitor xantin oxidazic reduce nivelele de acid uric din sânge şi din urină şi previne astfel formarea cristaluriei acido-urice, nefrolitiazei, artritei gutoase şi a tofilor (conglomerat uratic vizibil sub piele, mai ales la ureche, coate, picioare, mâini). Rămâne însă problema tratamentului neurologic. Necunoscându-se exact mecanismul fiziopatologic se încearcă atenuarea unor manifestări prin terapie simptomatică (benzodiazepine) şi prin diferite terapii comportamentale în vederea stopării automutilării. Desigur, speranța de viitor rămâne terapia genică, cu mențiunea că trebuie începută înainte de naştere sau imediat după, înainte ca afectarea neuronală sau a terminațiilor dopaminergice să fie produsă.

Ioana MICLE, Ramona GIURESCU

Sindromul Menkes

Semne evidente:

- păr rar, depigmentat, fragil, casabil, tocit;
- Fața are aspect bucălat datorită hipotoniei musculaturii faciale, micrognație, posibil boltă palatină ogivală;
- Pielea este uscată, pigmentată neregulat şi groasă;

Semnele clinice mai frecvent intâlnite:

- Albinism/ Piele ingroşată/ Alopecie
- Pili torti
- Anomalii metafizare/ Oase vormiene
- Dificultăți de alimentație la sugari/
- Hipertonie/spasticitate/rigiditate
- Regresie neurologică / demență
- Tulburări comportamentale/ autism/ Convulsii (orice fel)

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza tabloului clinic şi a determinării în sânge a concentrației de cupru şi a ceruloplasminei, valori care sunt extrem de scăzute. Concentrația de cupru este crescută în fibroblaşti şi placentă. Radiologic se evidențează osteoporoza oaselor lungi, prezența pintenilor metafizari si numeroase oase vormiene în apropierea suturilor lambdoide.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Administrarea de cupru-histidină sub formă injectabilă ajută la corecția concentrației cuprului seric. Dacă este administrat înaintea apariției simptomatologiei neurologice prelungeşte supraviețuirea şi ameliorează tabloul clinic al bolii. Nu poate preveni apariția hipotensiunii ortostatice, anevrismelor şi diareei cronice. Succesul terapiei de substituție cu cupru este variabilă, probabil în funcție de tipul mutației prezente.

Ioana MICLE, Ramona GIURESCU

Boala Wilson

***Semne evidente*:**

- *manifestări hepatice*: semnele şi şimptomele cirozei şi insuficienței hepatice: stare de rău, anorexie (poftă de mâncare redusă), icter (îngălbenire), ascită, hematemeză, etc.
- *manifestări neurologice*: afecțiunea ganglionilor bazali prin depunere de cupru: tulburări de mers, de vorbire, tulburări ale mişcărilor fine, incoordonarea mişcărilor, tremor, disfagie (tulburări de deglutiție), distonie;
- *manifestări psihiatrice*: iritabilitate, irascibilitate, comportament agresiv, depresie, fobii, scăderea performanțelor şcolare sau la locul de muncă (intelectul rămâne neafectat)
- *inel Kayser-Fleischer*: depunerea de cupru determină apariția unui inel în jurul irisului de colorație brună (auriu, verzuie) care nu perturbă vederea şi dispare în cazul unui tratament ficient
- coloratia albastruie a pielii si la nivelul bazei unghiilor

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Se presupune că 50% dintre pacienți rămân nediagnosticați, şi frecvent diagnosticul se stabileşte tardiv numai la vârsta de adult, cu toate că semnele şi simptomele bolii sunt prezente din copilăre.

Se ridică suspiciunea existenței BW în prezența semnelor clinice sugestive. Diagnosticul se va confirma prin analize paraclinice nespecifice, de laborator sau imagistice:

- transaminaze crescute,
- tulburări de coagulare, anemie hemolitică,
- tomografie computerizată cerebrală, etc.
- nivel redus al ceuruloplasminei serice (sub 20 mg/dl),
- nivelul de cupru în ser,
- creşterea excreției de cupru în urină,
- biopsia hepatică,
- analiza mutațiilor.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Îngrijirea pacienților constituie o muncă de echipă, în cadrul căreia colaborează diferiți specialişti (geneticieni, neurologi, gastroenterologi, oftalmologi, chirurgi). Tratamentul patogenic vizează eliminarea cuprului acumulat în organism, iar în acest mod ameliorează disfuncțiile de organ, previne dezvoltarea modificărilor ireversibile şi evoluția spre deces. Tratamentul constă administrarea medicației chelatoare (de legare a cuprului). Cel mai frecvent se recomandă Penicilamină, iar dacă pacienții nu tolerează medicamentul se utilizează Trientin. Acetatul de zinc se poate folosi pentru menținerea terapiei.

Regimul dietetic este important şi se realizează prin reducerea ingestiei de alimente bogate în cupru (de ex. ficat, ciocolată, mazăre, fasole, etc.). Intervenția chirurgicală cu efectuarea transplantului hepatic este indicată la pacienții cu evoluție fulminantă a bolii care nu răspunde la tratament.Tratamentul se monitorizează prin determinarea excreției de cupru în urină, măsurarea ceruloplasminei şi cuprului din ser, umărirea funcției hepatice şi control oftalmologic.

Katalin CSÉP

Boala Fabry

***Semne evidente*:**

- acroparestezia (senzație de arsură dureroasă la nivelul palmelor şi plantelor);
- angiokeratoame;
- opacități corneene care nu afectează acuitatea vizuală;
- leziuni vasculare ale conjunctivei, retinei şi opacități corneene;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul definitiv, specific, de boală Fabry include:

- diagnosticul enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa-galactozidazei în leucocite sau culturi de fibroblaşti. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala;
- diagnosticul molecular, prin analiza ADN, care permite identificarea mutațiilor.

Până în prezent au fost identificate peste 240 de mutații pentru boala Fabry, la nivelul cromozomul Xq22.1. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADNpentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

În țara noastră această investigație este posibilă, din anul 1997, în Centrul de Patologie Genetică al Clinicii Pediatrie I- Laboratorul de Biochimie al UMF Cluj (D-na Conf. Dr. Cristina Drugan).

Examinări diverse, adresate diferitelor categorii de manifestări ale bolii (neurologice, nefrologice, cardiace) se impun în vederea monitorizării evoluției şi intervențiilor terapeutice adecvate.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Boala Fabry face parte din categoria bolilor lizozomale (alături de boala Gaucher, MPZ1, Pompe) care beneficiază de tratament substitutiv enzimatic. Medicamentul se numeşte ***Fabrazyme*** *(algazidaza beta,*

flacoane a 35 mg), este o formă recombinantă de alfa-galactozidaza umană, produs de compania Genzyme, înlocuieşte enzima deficitară şi determină reducerea particulelor lipidice acumulate în rinichi, inimă sau piele, cu efecte benefice asupra funcției acestora (cu atât mai bune cu cât s-a tratamentul s-a inițiat în stadiile precoce ale bolii). Administrarea se face în perfuzie i.v., medicamentul fiind foarte bine tolerat.

Tratamentul nespecific al bolii Fabry, singurul disponibil înainte de introducerea terapiei enzimatice de substituție, se adresa manifestărilor severe de boală. Utilizarea Fenitoinului sau Carbamazepinei diminua frecvența acroparesteziilor şi a crizelor de durere iar dializa şi transplantul renal erau singurele terapii posibile pentru pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal.

Victoria CREȚ

Boala Pompe
(glicogenoză tip II, deficiență de maltază acidă)

Semne evidente:

Forma cu debut infantil:

- cardiomiopatie cu progresie rapidă spre insuficiență cardiacă
- slăbiciune musculară generalizată şi hipotonie(floppy baby)
- hepatomegalie
- decesul survine în general datorită înainte de împlinirea rimului an de viață.

Forma cu debut tardiv:

- în timpul primei copilării, copilăriei, adolescenței şi chiar la vârsta adultă,
- progresia bolii este mult mai lentă
- miopatie progresivă, în special la nivelul muşchilor proximali de la nivelul centurii pelviane respectiv scapulare şi grade variate de afectare respiratorie
- posibil cardiomiopatie la 4% din pacienții

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul definitiv este confirmat după determinarea activității enzimatice din diferite probe biologice. Identificarea mutației prin analiza ADN ajută la identificarea heterozigoților, deci a purtătorilor sănătoşi de mutație, dar trebuie menționată heterogenitatea genetică importantă în boala Pompe, fiind descrise până în prezent peste 150 mutații în genă.

Examenul histopatologic după o biopsie musculară permite evidențierea depunerilor de glicogen, iar EMG contribuie la elucidarea afecțiunii musculare.

Examinările imagistice (radiografie, ecografie) permit evidențierea cardiomegaliei şi a tulburărilor cardiace funcționale, iar pe ECG se vor constata modificările caracteristice cardiomiopatiei.

Posibilități de tratament şi îngrijire

În boala Pompe există tratament de substituție enzimatică. Medicamentul Myozyme – forma recombinantă a enzimei umane deficitare - este indicat ca terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe. Doza recomandată este de 20 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni. Tratamentul cu Myozyme trebuie să fie monitorizat de către un medic cu experiență. Datorită caracterului multisistemic al bolii, pacientul va fi urmărit de către o echipă de specialişti, iar îngrijirea va include tratamentul simptomatic şi suportiv adecvat formei de boală (fizioterapie, suport ventilator, etc.)

În boala Popme există studii de terapie genică, intervenție care în viitor poate asigura tratamentul etiologic al bolii.

Măsuri preventive

Acordarea sfatului genetic respective screening-ul neonatal pot contribui la prevenirea naşterii unui copil afectat de boala Pompe sau la inițierea tratamentului în timp util. Boala Pompe se transmite autozomal recesiv, ceea ce înseamnă că părinții sunt în general purtători sănătoşi ai mutației. În acest fel, la fiecare sarcină există un risc de 25% pentru naşterea unui copil afectat.

Medicii şi personalul medical sunt încurajați să înregistreze pacienții care sunt diagnosticați cu boala Pompe la www.pompe-registry.com. Păstrând confidențialitatea datelor, acest registru poate ajuta la înțelegerea evoluției naturale şi sub tratament a bolii Pompe.

Cristina SKRYPNYK

Hemocromatoza ereditară

***Semne evidente*:**

- hiperpigmentare cutanată.
- pigmentarea este difuză, fiind mai accentuată pe față, gât, fețele de extensie ale antebrațelor, fața dorsală a mâinilor, extremitatea distală a membrelor inferioare şi regiunea genitală;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Deoarece bolnavii cu HE nu au întotdeauna un tablou clinic complet, diagnosticul pozitiv se bazează pe creşterea saturației cu fier a transferinei serice peste 50% şi a concentrației feritinei serice peste 200 μg/l la femei şi 300 μg/l la bărbați. Confirmarea diagnosticului de HE se face prin măsurarea depozitelor hepatice de fier şi a gradului de fibroză hepatică prin PBH, TC, RMNşi/sau testarea genetică cu evidențierea mutațiilor în gena HFE. Indicele fierului hepatic este mai mare de 2 (N< 0,1), iar cantitatea de fier hepatic atinge valori de 6000 – 18 000μg/ gram masă uscată (N=300 – 1400 μg). Alte modificări biologice: creşterea fierului plasmatic, scăderea capacității totale de legare a fierului, creşterea eliminării urinare de fier.

Pentru diagnosticul diferențial vor fi eliminate alte condiții patologice care se însoțesc cu încărcări excesive cu fier: talasemia majoră, anemia sideroplastică, anemia diseritropoietică congenitală, hepatitele cronice virale, steatohepatita non-alcoolică, transfuzii, tratamente abuzive cu fier pe cale orală ş.a.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Flebotomia este singura metodă terapeutică eficientă, sigură şi ieftină. Flebotomia constă in extragerea a 500 ml sânge, care conțin 200 – 250 mg fier, de 1 – 2 ori pe saptamâna, până când Hb scade sub limita inferioară a normalului. Din acest moment ritmul flebotomiilor va fi stabilit după concentratia feritinei serice. Când feritina serică scade sub 20 μg/l, numărul flebotomiilor se poate reduce la 4 – 6 pe an.

La o parte din bolnavii simptomatici, flebotomia ameliorează

oboseala, hiperpigmentarea cutanată, artralgiile, durerile abdominale, cardiomegalia si tulburările de conducere atrio-ventriculară., impotența, infecția peritoneală şi/sau sistemică determinată de Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica, etc.

Ciroza hepatică este ireversibilă şi predispune la dezvoltarea hepatocarcinomului, motiv pentru care aceşti bolnavi trebuie monitorizați semestrial prin efectuarea alfa-fetoproteinei serice si a ecografiei hepatice.

Agenții chelatori nu au eficacitate în HE. Se indică doar la bolnavii la care hipoproteinemia şi anemia severă contraindică temporar flebotomia.

Suferințele de organ se tratează corespunzător gradului de afectare morfo-functională. La bolnavii cu diabet zaharat insulino-dependent se prescrie insulină. Flebotomia poate favoriza reducerea dozei de insulină la 40% din cazuri. Insuficiența cardiacă beneficiază de tonicardiace şi flebotomie.

În hipotiroidism se administrează hormoni tiroidieni. În impotență se indică testosteron undecanoat, care menține testosteronul în limite normale aproximativ 12 săptămâni după administrare.

Alimentația bolnavilor cu HE va fi săracă in fier. Carnea roşie va fi redusă. Se va evita consumul de peşte şi crustacee crude, existând riscul infectiei cu Vibrio vulnificus. Se interzice consumul de multivitamine care conțin fier si alcool, acesta din urmă având un efect hepatotoxic sinergic cu fierul.

Transplantul hepatic este rezervat cazurilor cu ciroză hepatică avansată. In aşteptarea transplantului hepatic, bolnavii cu insuficiență de organ pot beneficia de dializă hepatică.

Supraviețuirea bolnavilor cu HE după transplantul hepatic este mai mică (~ 50%), față de alte boli (~ 80%).

Ioan SIMEDREA

16.
BOLI GENETICE ENDOCRINE

Hiperplazia congenitală de suprarenale prindeficit de 21-hidroxilază, hiperplazia congenitală adrenaliană (HAC)

***Semne evidente*:**

Din cauza hiperandrogenismului, semnele clinice diferă la copiii de sex diferit. În funcție de intensitatea hiperandrogenismului, Prader deosebeşte 5 forme la fetițe:

1. Hipertrofia clitorisului
2. Unirea în diferite grade a labiilor mari
3. Hipertrofie clitoridiană accentuată, fuziunea labiilor mari, iar vaginul şi uretra formează împreună sinusul urogenital.
4. Clitoris peniform, iar labiile mari mimează scrotul, vaginul se deschide în uretra, iar acesta la baza clitorisului.
5. Organe genitale externe de aspect masculin, eventual cu hipospadiază, fără testicole în scrot

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnostic clinic (cazurile netratate) - forma clasică de virilizare pură:

- la naştere: pseudohermafroditism la fetițe si macrogenitosomie la băieți.
- la 2-3 ani: pseudopubertate precoce la baieți, pseudopubertate precoce heterosexuală la fetițe
- în jurul vârstei de 10 ani se închid cartilajele de creştere, copiii rămân la înalțimea respectivă

Probe de laborator

- valori scăzute de cortizolemie, 17 OH-CS
- valori crescute de ACTH, 17KS, care răspund la proba cu Dexametazonă 2x2
- 17 OH progesteron peste 30 ng\ml în forma clasică

Alte investigaţii

Ecografia, radiografia, CT, RMN, scintigrafia, pot vizualiza modificările organice: suprarenalele, organele genitale, vârsta osoasă.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul este posibil şi indicat de la naştere. Se administrează cortizon acetat sau hidrocortizon în 2-3 doze pe zi. În cazurile cu pierdere de sare se asociază florocortizon. Dozele exacte şi modificarea lor în timp, se stabilesc în funcţie de dozări hormonale-17OH progesteron seric şi pregnantriol urinar, în aşa fel încât să asigurăm o creştere lineară corespunzătoare vârstei.

La fetiţe poate fi nevoie de corecţie prin chirurgie plastic.

Aurelia SZEKELY

Hipotiroidismul congenital (HC)

***Semne evidente*: la 4-8 saptamani**

- macroglosie - limba creşte în volum;
- abdomen mare, frecvent hernie ombilicală;
- piele uscată, palidă, rece;
- creşterea osoasă întârziată, aspect de nanism disproporționat, cu cap mare, gât scurt, membre scurte față de corp, nas mic, gură mare, buze groase

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului sunt utile determinările hormonale la nou născutul suspicionat de HC. TSH-ul, hormonul stimulator al glandei tiroide, trebuie determinat în a 5-a zi de la naştere, mai ales în zonele numite endemice, unde aportul de iod prin alimentație este scăzut. O valoare mare a acestuia este primul indiciu de laborator pentru diagnosticarea hipotiroidiei congenitale. Investigația trebuie repetată şi trebuie determinați şi hormonii tiroidieni, (T3, T4, FT3, FT4), pentru confirmare se urmăreşte valoarea scazută a FT4.

La clarificarea etiologiei ajută determinarea anticorpilor anti-TPO, anti-Tg. Lipsa Tg este un indiciu pentru aplazie. Ultrasonografia, rioiodcaptarea pot fi de folos. Examinarile radiologice relevă întârzierea vârstei osoase.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

HC este o boală tratabilă. Exceptând cazurile rare, în care cauza bolii este reprezentată de o afecțiune tiroidiană sau un tratament al mamei şi se poate vindeca în timp, marea majoritate a cazurilor necesită tratament permanent, toată viața. Se administrează hormoni tiroidieni pe cale orală (tablete). Se suplineşte astfel ceea ce organismul nu este în stare să producă. Începând tratamentul cât mai repede, se poate asigura o dezvoltare normală a copilului. Dozajul preparatelor tiroidiene se face în funcție de nivelul cirulant al hormonilor tiroidieni şi se ajustează periodic, după determinări de laborator. În cazuri rare, grave, modificările ireversibile s-au produs deja în viața intrauterină.

Aceste tulburări, în special neuropsihice, nu pot fi modificate, dar un tratament substitutiv continuu previne agravarea lor şi asigură o dezvoltare normală în continuare.

Aurelia SZEKELY

17.
BOLI DIVERSE

Mucoviscidoza (Fibroza chistică)

***Semne evidente*:**
- suferința respiratorie cronică (pneumopatia cronică obstructivă)
- diareea cronică cu steatoree
- falimentul creşterii.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Progresele în cunoaşterea bolii, în special în ce priveşte substratul genetic şi mecanismele moleculare patogenice implicate, au condus la o nouă abordare a ceea ce presupune diagnosticul MV, respectiv identificarea mutațiilor implicate, atât din perspectiva relației genotip-fenotip, adică a posibilității aprecierii obiective a prognosticului, cât şi din perspectiva aplicabilității terapiilor moderne. Deci, practic, la ora actuală diagnosticul MV presupune asociarea metodelor clasice (testul sudorii), cu efectuarea testelor genetice.

1. Testul sudorii

Efectuat prin metoda ionoforezei pilocarpinice, evaluează concentrația de clor şi sodiu în sudoare.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul clasic vizează: suferința aparatului respirator, insuficiența pancreatică, anagementul nutrițional, suferința hepato-biliară, suferința gastrointestinală, diabetul zaharat asociat mucoviscidozei, afectarea osteoarticulară şi vasculita, creşterea, pubertatea şi fertilitatea, aspectele psihosociale, îngrijirile terminale. Acesta se realizează în echipă, în centre specializate.

Descoperirea locusului genei patologice şi caracterizarea proteinei determinate, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regultaor – CFTR, a deschis perspectiva terapiilor neconvenționale, rerspectiv:

- *terapia transportului ioni*c: utilizarea unei astfel de terapii

porneşte de la faptul că în esență este vorba de alterarea unor canale de transport ionic. În consecință se pretează doar pentru situațiile în care canalul de clor există, dar este închis, lucrează ineficient sau funcționează normal, dar proteina determinată este în cantitate insuficientă;

• *modularea chimică a CFTR*: pare să reprezinte o alterantivă viabilă la terapia genică, vizând interferarea mecanismelor moleculare patogenice, cu atât mai mult cu cât este vorba de mutații „severe"

• *terapia genică*: vizează două segmente de intervenție: utilizarea vectorilor, respectiv utilizarea cromozomilor artificiali. Terapia genică prin vectori are ca principiu introducerea unei secvențe codante normale a genei CFTR în interiorul celulelor țintă pentru restabilirea funcției fiziologice a acestuia.

• *terapia celulară*: are ca principiu schimbarea unei celule afectate cu una sănătoasă, prin utilizarea de celule stem cu plasticitate potențială foarte mare. În ce priveşte MV, cercetările actuale au relevat nivele de corecție foarte mici, ineficiente, gradul de distrucție al epitelilui respirator fiind o variabilă decisivă pentru reuşită.

În concluzie, în ciuda descoperirilor „în cascadă" care au urmat depistării locusului genei MV, progresele în terapiile neconvenționale, implicit terapia genică rămân reduse față de aşteptările şi entuziasmul inițial. Trialurile clinice pentru diferite modalități de terapie genică, aflate în desfăşurare, vor aduce informații suplimetare, în special în ce priveşte procentul de corecție al CFTR care să asigure ameliorarea clinică a bolnavului, durată în timp şi profil de siguranță. Terapia transportului ionic, terapia de modulare chimică a CFTR, cît şi terapia celulară ramân alternative viabile complementare sau concurente terapei genice.

Ioan POPA, Liviu POP

Deficitul de α1-antitripsină

Semne evidente:

- afectări pulmonare şi hepatice;

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Administrarea unui tratament substitutiv cu 1-antitripsină este recomandat bolnavilor care prezintă tulburări ventilatorii obstructive evidente. Beneficiul acestui tratament pare mai important la bolnavii prezentând tulburări ventilatorii obstructive moderate (între 35 şi 60 % din valoarea lor normală) decât la bolnavii care prezintă tulburări ventilatorii obstructive severe (< 35 % din valoarea normală). Tratamentul specific al deficitului de 1-antitripsină constă în administrarea de 1-antitripsină umană purificată, provenită din plasma voluntarilor sănătoşi.

Tratamentul substitutiv permite:

- Restabilirea concentraţiei plasmatice de 1-antitripsină deasupra nivelului presupus protector pentru plămân (80 mg/dl)
- Restabilirea activităţii anti-elastazice măsurate la nivel alveolar
- Încetinirea evoluţiei bolii emfizematoase măsurate prin valoarea VEMS şi a imagisticii pulmonare
- Diminuarea frecvenţei exacerbărilor
- Diminuarea mortalităţii pacienţilor

Tratamentul bolii respiratorii este mai ales preventiv şi vizează în primul rând evitarea sau renunţarea la fumat.

Dragoş ŞTEFĂNESCU, Maria PUIU

Boala Hirschprung (BH)

Semne evidente:

La nou născut în vârstă de 1 lună principalele semne şi simptome sunt:

- pasaj de meconiu întârziat
- constipaţie
- vărsături repetate
- refuzul alimentaţiei
- distensia abdominală

Între 1 lună şi un an pot fi observate următoarele simptome :

- întârziere în creştere
- constipaţie
- distensie abdominală
- episoade alternante de diaree şi vărsături repetate

La copiii cu vârsta mai mare de 1 an :

- constipaţie cu scaun subţire,urât mirositor
- distensie abdominală
- lipsa apetitului
- întârziere în creştere

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul se stabileşte pe baza caracteristicilor clinice. Există câteva metode care intră în arsenalul de diagnostic pentru boala Hirschprung. Acestea sunt:

• Radiografie abdominală – metoda prin care se poate observa absenţa materiilor fecale la nivelul colonului sau în apropierea anusului precum şi porţiuni dilatate ale intestinului gros şi subţire.

• Clisma baritată – prin aceasta se pot pune în evidenţa porţiunile constricte, obstruate şi dilatate la nivelul intestinului gros.

• Manometria anorectală – se adresează cu precădere pacienţilor de vârsta mai mare şi necesită de asemenea un grad de cooperare din partea pacientului. Prin această metodă se testează reflexe nervoase care în cazul pacienţilor cu BH sunt absente.

• Biopsia rectală – este metoda care pune diagnosticul de BH şi constă în prelevare de ţesuturi din rect şi colon şi analiza lor microscopică.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Singura modalitate de tratament în cazul bolii Hirschprung este cea chirurgicală. Daca nu se intervine chirurgical în cazul acestor pacienţi ei pot dezvolta complicaţii cum ar fi enterocolita, afecţiune inflamatorie a intestinului subţire şi a colonului. În prezent, există o varietate de tehnici care se adresează acestei afecţiuni, de la procedee mai radicale până la metode minim invazive. Cea mai cunoscută şi frecvent folosită este cea de „pull-through", în care porţiunea funcţională a colonului este anastomozată de anus. Procedeele conservative se adresează pacienţilor cu afectare limitată a colonului, de obicei a porţiunii distale a rectului.

Andrei RĂDULESCU

Epidermoliza buloasă

***Semne evidente*:**

Semnul clinic esential este:

• vezicula, care poate să apară neonatal sau mai târziu, în diferite regiuni ale corpului, localizat sau generalizat, pe piele sau / şi pe mucoase, poate fi permanentă sau tranzitorie, se poate vindeca spontan sau poate lăsa plăgi, sinechii şi cicatrici, etc., toate acestea depind de forma clinică a afecțiunii dar mai ales de nivelul la care se produce clivajul între straturile tegumentului;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic este adesea dificil din cauza numeroaselor subtipuri ce imbracă aspecte uneori asemănătoare dar si din cauza faptului că aceeaşi mutație se poate manifesta diferit în aceeaşi familie sau în familii diferite (expresivitate variabilă). De aceea, diagnosticul de laborator bazat pe electronomicroscopie, imunofluorescență, studii imunohistochimice poate aduce o contribuție importantă în diagnostic.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Problemele relativ simple ale formelor localizate (antiseptice şi antialgice locale sau generale) nu se compară cu problemele formelor distrofice, recesive cu afectare difuză, sinechii ale extremităților şi prinderea mucoaselor sau cu cele ale formelor joncționale, letale care pun de la început probleme de îngrijire curativă a decolării cutaneo-mucoase sau măsuri paleative de combatere a durerii. În dispensarizarea unui copil cu epidermoliză buloasă se disting 3 perioade importante:

1. Perioada neonatală în care diagnosticul nu este încă bine precizat. În această perioadă se vor urmări:

- Evitarea pierderilor calorice sau protidice
- Tulburările funcționale (ex. afectarea mucoasei bucale cu dificultăți de alimentare)
- Problemele septic/ Problemele de creştere
- Stenoza pilorică în formele joncționale
- Calmarea durerilor (neglijat durerea, poate avea un greu efect

nociv asupra dezvoltării psihomotorii).

2. Mica copilărie în care deobicei se defineşte tipul EB; în funcţie de acesta pot surveni anumite complicaţii:

- Probleme nutriționale/ Sinechii ale extremităților
- Retracția degetelor
- Stenoze esofagiene (formele distrofice)
- Miopatii (formele simple)

Preocupări permanente:

- Calmarea durerii
- Asistența psihologică
- Integrarea în colectivitate
- Activitatea şcolară

3. Pubertatea şi vârsta adultă:

- Preadolescența şi adolescența sunt perioade dificile psihologic
- Pubertatea se poate desfăşura dacă creşterea şi nutriția au fost în prealabil asigurate
- Supravegherea complicațiilor iterative (suprainfecția, sângerarea, stenoza esofagiană)
- Supravegherea complicațiilor acute (dezvoltarea epiteliomului spinocelular invaziv cu prognostic letal)

Indiferent de tipul epidermolizei buloase se vor urmări obiectivele importante: îngrijirile cutanate şi prevenirea complicațiilor, calmarea durerilor, asistența psihologică a pacientului şi familiei, analiza genetică. În cazurile cele mai grave cu afectare difuză se vor urmări în plus: supravegherea creşterii, dispensarizare oftalmologică şi stomatologică, sfat genetic şi diagnostic prenatal.

Mihail VOLOŞCIUC

Displazia ectodermală 1, anhidrotică; (ED1)

Semne evidente:

Foarte frecvente:

- Pilozitate redusă / absentă / fină / blondă (scalp, pilozitate corporală, sprâncene şi gene rare sau absente)
- Dentiție anormală (erupție tardivă, hipodonție, adonție, microdonție, dinți conici, taurodonție)
- Piele anormală (fină, uscată, glabră, depigmentată)
- Dismorfie facială (bose frontale, nas plat, buze groase)
- Anhidroză / hipohidroză (lipsa transpirației, lipsa lacrimilor, lipsa secreției sebacee, hipertermie – intoleranță la căldură)

Alte semne:

- Aripi nazale hipoplazice
- Micrognație
- Riduri şi hiperpigmentare periorbitală
- Eczemă
- Unghii concave
- Glande mamare hipoplazice / absente / absență mameloane.
- Atrofia mucoaselor respiratorii (rinită atrofică – ozenă, dificultăți respiratorii, atrofia mucoasei faringiene, laringiene – disfonie)

Ocazional:

- Diabet insulino-dependent
- Hipertensiune arterială
- Disfuncții hipotalamo – hipofizare
- Hipoplazia falangelor distale

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic este relativ simplu la bărbații afectați şi se bazează pe semnele clinice enumerate, care sunt uşor de observat. Mai important, în vederea acordării sfatului genetic este diagnosticul femeilor purtătoare de ED1 (XL– HED). La cele cu semne minime,

examenul atent al dentiției şi testele de transpirație pot contribui substanțial în acuratețea diagnosticului clinic. Diagnosticul clinic poate fi dublat de diagnosticul molecular pentru izolarea mutației EDA.

Câteodată, diagnosticul poate fi dificil în cazul unei forme cu transmitere autozomală recesivă (AR – HED).Numărul persoanelor afectate de ambele sexe este relativ egal şi adesea provin din părinți sănătosi dar consangvini. Rigurozitatea diagnosticului este importantă în acest caz deoarece şi riscul genetic se calculează diferit. AR – HED are manifestări clinice identice dar se recunoaşte prin:

- Este mult mai rară
- Se manifestă clinic identic la cele două sexe
- Purtătorii sunt sănătoşi, nu există forme minime

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Copiii cu EDA prezintă unele probleme de sănătate care trebuie urmărite continuu încă din fragedă copilărie pâna la adolescență sau chiar mai mult. În perioada neonatală hipertermia trebuie urmărită, combătută şi controlată. Mai târziu problemele stomatologice sunt de o importanță deosebită deoarece trebuie să urmărească dezvoltarea normală a suportului osos al feței şi înălțimea obrajilor în vederea recuperării estetice a pacientului. Asistența stomatologică trebuie să fie continuă, adaptată vârstei pacientului cu măsuri de protezare şi reparație, cu adaptare la creşterea copilului, la sensibilitatea mucoaselor până la vârsta adultă.

Mihail VOLOŞCIUC

Sindromul Beckwith-Wiedemann(BWS)

***Semne evidente*:**

- macroglosia (95%),
- macrosomia sau creşterea excesivă, pre şi postnatală continuă în anii copilăriei (80%), se atenuează şi dispare cu vârsta (greutate şi talie crescute la naştere – 52 cm, 4000g;
- hiperglicemia neonatala
- hernie ombilicala/omfalocel

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Este însă general acceptat că diagnosticul BWSse poate afirma pe existența a minimum 3 semne dintre care să fie cel puțin 2 semne majore. În cazurile mai puțin tipice trebuie luate în considerație şi alte sindroame cu hipercreştere cum ar fi:

• *Sindromul Simpson – Golabi – Behmel*: poate avea macroglosie şi visceromegalie dar prezintă malformație congenitală de cord, dismorfie facială diferită cu epicantus şi fante palpebrale mongoloide, mameloane suplimentare, despicături palatine, defecte de segmentare ale organelor (pulmon, ficat, etc)

• *Sindromul Perlman,* patogeneză necunoscută, transmitere RA, prezintă macrosomie, visceromegalie, hamartoame şi alte tumori renale (posibil Wilms), hiperplazie de pancreas cu hiperinsulinism, defecte posibile ale peretelui abdominal. Are o altă dismorfie facială cu radacina nsului turtită, buza superioară lungă şi răsfrântă, micrognatism, anomalii vasculare şi ale SNC. Este însă mult mai grav, cu mortalitate neonatală mare.

• *Sindromul Sotos*, deobicei sporadic cazurile sunt mutații noi dominante, rare cazuri familiale cu transmitere DA, fiind implicată gena NSD1 situată pe brațul lung al cromozomului 5 (5q35). Prezintă macrosomie, hipercreştere, risc uşor crescut de tumoră Wilms. Are însă o altă dismorfie craniofacială cu gigantism cerebral, frunte înaltă, prognatism, fosetă mentonieră, hipotonie, hiperlaxitate articulară, retard psiho-motor variabil cu tulburări de limbaj şi comportament, posibil convulsii, hidrocefalie internă, mâini şi picioare mari, defecte

septale cardiace, vârstă osoasă avansată.

Pentru diagnosticul formelor clinice amintite, evaluarea clinică trebuie dublată de investigații corespunzătoare:

- Analiza citogenetică a regiunii 11p15, eventual dublată de folosirea metodelor FISH (hibridizare fluorescentă in situ) poate pune în evidență rarele translocații, inversii sau trisomii.
- Diagnosticul molecular poate fi dificil din cauza numeroaselor tipuri de mutații sau de modificări epigenetice posibile ale regiunii 11p15. Ele trebuie corelate cu posibila disomie uniparentală sau cu existența mozaicismului.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

Fenomenele de hipercreştere ce au un debut prenatal şi evoluează în copilărie se vor atenua treptat şi vor dispare la vârsta adultă. Omfalocelul trebuie tratat chirurgical imediat după naştere.

În primele zile după naştere, la nou născutul cu WBSse monitorizează glicemia (la fiecare 6 ore) pentru evitarea crizelor hipoglicemice ce pot lăsa sechele neurologice serioase. Macroglosia se poate trata chirurgical de o echipă maxilofacială.

Supravegherea anticanceroasă este foarte importantă şi destul de dificilă la pacientul cu WBS(7,5 -10% dezvoltă tumori) mai ales în primii 6 ani de viață. Severitatea modificărilor fenotipice, mai ales hemihiperplazia şi visceromegalia sunt uneori (dar nu obligatoriu) asociate cu creşterea riscului relativ de evoluție canceroasă. Investigațiile moleculare, ne permit astăzi sa apreciem dacă un pacient cu BWSprezintă un risc crescut sau scăzut de evoluție tumorală şi chiar în particular de tumoră Wilms. Pe această bază s-au elaborat astfel pentru copiii cu WBS protocoale de screening şi management anticanceros. La pacienții cu defecte telomerice ale regiunii 11p15 (30% din cazuri), se recomandă echografie abdominală la fiecare 3 luni, alternând cu consultul clinic în primii 6 ani de viață.

La pacienții cu defecte centromerice (70% din cazuri) se recomandă examen clinic lunar în primul an de viață şi examen echografic abdominal, la fiecare 3 luni urmat de consultație clinică în primii 6 ani de viață.

Nivelul alfa – fetoproteinei plasmatice (AFP) poate fi utilizat ca indicator de rutină în supravegherea antitumorală. Nivelul crescut al acesteia trebuie interpretat în funcție de nivelul specific general al copiilor cu WBS deoarece AFP este mai crescută în general la copiii cu WBS decât la copiii normali din populație.

Mihail VOLOŞCIUC

Sindromul Coffin-Lowry (CLS)

Semne evidente:

- nanism;
- nas cu radacina şi baza late, narine antevertate, aripi nazale groase (nas de boxer);
- frunte îngustă; anomalii ale gâtului;
- anomalii toracice;
- degete anormale cu falangă distală mare, efilată, deviată;
- buze groase, eversate; prognatism; anomalii dentare;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de CLS este in primul rând clinic şi anamnestic. Uneori în cazurile mai puțin tipice, sindromul poate fi confundat cu alte sindroame, în special cu sindromul Williams, X fragil, Sotos sau ATR-X. Investigațiile radiologice ale scheletului pot ajuta mult în elucidarea diagnosticului. Atunci când este posibil, CLSpoate fi confirmat prin investigații moleculare specifice la persoanele afectate sau cu ocazia diagnosticului prenatal.

Posibilităti de tratament îngrijire şi urmărire

CLS nu are tratament specific. Este nevoie de o echipă multidisciplinară (medic genetician, neuropediatru, neurolog, ORL-ist, cardiolog, ortoped) pentru diagnosticul şi dispensarizarea cazurilor, deoarece unele tratamente simptomatice pot ameliora manifestările bolii şi a complicațiilor:

- susținere psihologică pentru pacient (dar şi pentru aparținători)
- metode de recuperare aplicate cât mai precoce (kineziterapie, măsuri educative, logopedie)
- supraveghere cardiologică
- depistarea şi tratarea surdității
- tratamente ortopedice
- măsuri ortodontice şi pedodontice
- benzodiazepinele pot diminua căderile brutale la stress.

Mihail VOLOŞCIUC

Sindromul Goldenhar (SG)

Semne evidente:

- fața este asimetrică şi aplatizată variind ca severitate; asimetria poate fi unilaterală (afectează frecvent partea dreaptă) sau bilaterală şi tinde să se accentueze cu vârsta ca urmare a dezechilibrului de creştere între zonele normale şi zonele afectate, fiind foarte evidentă în jurul vârstei de 4 ani;
- musculatura feței este incomplet dezvoltată (hipoplazică);
- urechea externă (pavilionul) are formă şi mărime anormale; malformațiile variază de la lipsa
  pavilionului urechii la pavilioane mari, jos inserate;
- apendici preauriculari şi/sau fistule oarbe, unilateral sau bilateral;
- absența conductului auditiv extern sau malformații ale urechii medii
- modificările oculare unilaterale sau bilaterale includ anoftalmia, microftalmia, defecte ale pleoapei superioare, dermoide epibulbare de culoare alb-lăptos până la galben ataşate pleoapei superioare, cresc şi împiedică deschiderea pleoapei afectând vederea, uneori strabism
- macrostomie, deschidere mare a orificiului bucal, datorată despicăturii obrazului sau buzei superioare. De regulă, apare unilateral, pe partea mai afectată. Uneori, se asociază despicături ale buzei şi cerului gurii. Ocazional, glanda salivară parotidă este absentă sau redusă ca mărime. Se observă anomalii dentare de tipul malocluziei (dinții de sus nu se suprapun corect peste dinții de jos la închiderea gurii) şi erupții întârziate.
- în special în regiunea gâtului, apar vertebre incomplet dezvoltate, reuniri între vertebre, vertebre cuneiforme (în formă de cui), vertebre supranumerare. Uneori, se asociază spina bifida (arcurile vertebrelor nu se unesc şi lasă măduva spinării neacoperită, de regulă, în regiunea lombosacrală), anomalii ale coastelor, scolioză.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Stabilirea diagnosticului se face pe baza unui consult realizat de o echipă de specialişti. Diagnosticul clinic se stabileşte pe baza examenului fizic şi al rezultatelor investigaţiilor radiologice (radiografie pulmonară, radiografie dentară, radiografia regiunii cervicale) şi imagistice (CT - tomografie computerizată). Se recomandă examen oftalmologic, examen auditiv (dificil de realizat la sugari) şi examen neurologic. Până în prezent, nu există teste genetice de stabilire a diagnosticului de SG.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Eforturile sunt îndreptate spre tratamente şi măsuri atente de îngrijire care pot evita sau reduce complicaţiile acestui sindrom. Tratamentele chirurgicale sunt numeroase şi se realizează în etape, în funcţie de vârstă. Terapia chirurgicală are în vedere corecţia estetică a dismorfiei faciale, facilitarea vederii şi auzului.

- intervenţia chirurgicală pentru îndepărtarea dermoidelor şi apendicilor periauriculari
- restaurarea aspectului facial prin chirurgie plastică
- repararea chirurgicală a despicăturii buzei şi/sau a cerului gurii
- reconstrucţia chirurgical-ortodontică a malocluziei dentare
- protezare auditivă, tratamente de reabilitare auditivă şi fonatorie
- psihoterapie

Emilia SEVERIN

Sindromul Crouzon (SC)

Semne evidente:

Capul:

- mic, cu partea din față înaltă, frunte lată şi uneori bombată
- adâncitură în dreptul fontanelei anterioare (moalele capului)

Fața – etajul mijlociu al feței slab dezvoltat

- *ochii*: exoftalmie, hipertelorism, strabism; uneori se pot asocia şi alte defecte: glaucom, cataractă, deplasarea cristalinului care antrenează mai devreme sau mai târziu tulburări de vedere.
- *nasul*: are formă de „cioc de papagal" cu deviația septului nazal ceea ce poate crea dificultăți în respirație.
- *gura*: cerul gurii înalt, îngust şi arcuit, buza superioară subțire, maxilarul superior nedezvoltat şi mandibula proeminentă sunt cauza anomaliilor dentare: dinți înghesuiți şi malocluzie (la închiderea gurii dinții de sus se suprapun incorect peste dinții de jos); uneori, se asociază despicătura buzei şi palatului (cerul gurii), anomalii dentare de număr, mărime şi formă a dinților.
- *urechile*: anomalii ale urechii medii care astupă canalul auditiv şi contribuie la apariția tulburărilor de auz.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Stabilirea diagnosticului se face pe baza unui consult realizat de o echipă de specialişti: medicul neonatolog, pediatru, genetician, ortodont. Diagnosticul clinic se stabileşte pe baza examenului fizic şi al rezultatelor investigațiilor radiologice asupra craniului constatându-se tipul de craniosinostoză. Tomografia computerizată şi rezonanța magnetică oferă detalii pentru stabilirea unui plan de corectare chirurgicală a formei craniului, a atrofiei nervului optic. Radiografiile regiunii cervicale a coloanei vertebrale şi a oaselor antebrațului oferă indicați despre anomaliile scheletice. Se recomandă examen oftalmologic, examen auditiv (dificil de realizat la sugari), examen neurologic şi examen psihologic. Analizele moleculare de laborator pot evidenția mutații ale genei FGFR2 sau FGFR3 în ADN-ul pacientului.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

SC nu poate fi vindecat dar poate fi ameliorată starea pacientului. Tratamentul este diferit de la pacient la pacient şi se adresează anomaliilor prezente. O echipă de specialişti formată din chirurg plastician, neurochirurg, oftalmolog, orl-ist, ortodont, ortoped, audiolog, psiholog, poate contribui la corectarea defectelor congenitale.

In primele zile după naştere pot să apară dificultăți de respirație datorate malformațiilor nazale. Prin traheostomie –introducerea unui tub direct în trahee- poate fi ameliorată respirația. Ulterior, prin chirurgie plastică se pot corecta defectele nazale.

Copiii cu craniosiostoze severe necesită remodelarea formei capului prin chirurgie plastică încă din primul an de viață pentru a oferi şansa dezvoltării creierului şi a evita creşterea presiunii intracraniene. Din cauza presiunii intracraniene mari pot să apară dureri de cap, în special dimineața, stări de vomă, iritabilitate şi convulsii. Uneori, cranioplastia se realizează în mai multe etape.

Este necesar un control periodic şi regulat efectuat de oftalmolog, audiolog şi ortodont pentru evaluarea şi corectarea defectelor de vedere, auz sau dentare. Ceva mai târziu, la copilul mare, este recomandată intervenții chirurgicale estetice pentru ameliorarea dismorfiei faciale. Pacienții cu forme severe ale sindromului, afectați de hipoacuzie au nevoie de tratarea tulburărilor de vorbire, limbaj şi comunicare. Sunt necesare evaluări regulate cu monitorizarea dezvoltării fizice şi neuro-compotamentale

Emilia SEVERIN

Sindromul Opitz (OS)

***Semne evidente*:**

- urechi displazice (72%);
- nas lat / rădăcină nazală lată / narine antevertate;
- despicătură (fistulă) laringo – traheo – esofagiană /detresă respiratory;
- frunte bombată / bose frontale;
- despicături labio – maxilo – palatine / despicătură palatină submucoasă / luetă bifidă;
- anomalii dentare;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic este posibil în cazurile bine exprimate. Se pare că formele autozomale dominante corespunzătoare OStip IIsunt de gravitate mai mare, mai ales în privința dificultăților de înghițire şi hrănire. Deşi utilitatea testelor moleculare pentru diagnosticul acestui sindrom nu este încă bine stabilită, există posibilitatea depistării mutației legate de X la un individ afectat. Dacă aceasta nu se confirmă, este probabil un sindrom cu transmitere autozomală.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

În funcție de gravitatea sindromului, pacientul va fi preluat de o echipă multidisciplinară ce va urmări rezolvarea tuturor problemelor:

- Despicaturile laringo - traheo – esofagiene: determină complicații grave, uneori letale: dificultății de deglutiție şi fonație, probleme majore de nutriție, inhalare de corpi străini cu asfixie sau pneumonie de aspirație. Pentru evitarea lor, la copilul mic se recomandă metode de nutriție enterală. La copilul mai mare se recomandă evitarea şocurilor şi a alimentației grăbite.
- Malformațiile cardiace, necesită dispensarizare specializată, control echocardiografic şi adesea tratament chirurgical
- Eventualele despicături labio – maxilo – palatine se vor trata şi recupera chirurgical în măsura posibilului.

- Anomaliile genitale (hipospadias, epispadias, testicul necoborât congenital) şi cele reno – urinare necesită tratament chirurgical, investigații echografice şi supraveghere specializată.
- Retardul psiho-motor necesită dispensarizare psihologică şi neuro psihiatrică, combaterea hipotoniei, tratamente logopedice, orientare şcolară, tratamentul dificultăților la citit.

Mihail VOLOŞCIUC

Sindromul Silver-Russell (SRS sau RSS)

***Semne evidente*:**

- greutate şi talie mică la naştere şi ulterior (-3 DS) deşi se nasc la termen;
- frunte înaltă cu perimetrul cranian normal şi fontanela anterioară cu închidere tardivă;
- faţă mică, triunghiulară;/asimetrie laterală, parţială, neevolutivă;
- clinodactilia / scurtarea degetului 5 la mâini;
- pete „café au lait"; voce piţigăiată;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul SRS se bazează în primul rând pe semnele clinice dar examenul radiologic al oaselor poate aduce contribuţii importante. Deşi se consideră că nu există semne patognomonice, la vârsta de 2-10 ani, coexistenţa retardului de maturaţie cu clinodactilia degetului 5, epifize „de fildeş" şi prezenţa pseudoepifizei la metacarpianul al doilea, sunt sugestive. Alte criterii sugestive de diagnostic pot fi: deficit ponderal la naştere şi ulterior de – 2DSasociat cu facies caracteristic, pseudohidrocefalic (per. cr. normal + faţă mică triunghiulară), cu dificultăţi de alimentaţie neonatală, cu disomie uniparentală.

La pacienţii cu semne mai puţin tipice, diagnosticul poate fi dificil. Pot intra în discuţie retardul de creştere intrauterin de origine placentară, mozaicismele cromozomiale, unele anomalii cromozomice de structură, sindromul 3M, nanismul Mulibrey, sindroame progeroide. În diagnosticul SRS, pentru depistarea unor eventuale microdeleţii, microduplicaţii, a disomiei uniparentale etc., se pot folosi metode moleculare de investigaţie citogenetică (FISH).

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Tratamentul este simptomatic. Este necesară combaterea hipoglicemiei neonatale prin aport corect şi controlat al glucidelor. Dispensarizarea şi tratmentul unor eventuale malformaţii cardio-vasculare sau renourinare precum şi evaluarea psihologică a pacientului sunt obligatorii. Tratamentul cu hormon de creştere poate fi util uneori.

Mihail VOLOŞCIUC

18.
BOLI GENETICE CARDIOVASCULARE

Cardiopatia hipertrofică familială

***Semne evidente*:**
- dispnee la efort, fatigabilitate
- ameţeli la schimbări posturale,
- dureri precordiale, palpitaţii sau sincopă;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe echocardiografie, ECG, Rx cardiopulmonar şi uneori pe tabloul clinic. Criterii de diagnostic echocardiografic pentru cardiomiopatia hipertrofică sunt: pattern modificat al fluxului transmitral, grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng mai mare de 1,5 cm, şi dimensiune a cavităţii ventriculare stângi mai mică de 4,5 cm la copilul mare.

Modul de depistare a cardiomiopatiei hipertrofice la sugar se face de cele mai multe ori pe prezenţa suflului sistolic, diagnostic confirmat ulterior prin echocardiografie. Dacă debutul la sugar este cu semne de insuficienţă cardiacă, lucru care se realizează din fericire la un număr mic de pacienţi, prognosticul este deosebit de rezervat, decesul survenind în primul sau al IIIea an de viată, nu mai târziu.

La auscultaţie se percepe un suflu sistolic cu maxim de intensitate la nivelul marginii sternale stângi sau în apex. Dacă pacientul nu prezintă obstrucţie în tractul de ejecţie al ventriculului stang, de obicei nu prezintă suflu, examenul clinic este negativ, nefiind sugestiv pentru diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică. Aceşti pacienţi sunt depistaţi accidental în absenţa simptomelor, la un examen echocardiografic de rutină.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Se recomandă restricţia moderată a activităţii fizice şi se contraindică sportul de performanţă. Tratamentul medicamentos are eficienţă doar la un procent de 30-50% din copiii simptomatici.

Medicația utilizată în tratamentul acestor copii constă din:

- beta blocanți de tipul Propranolol, Atenolol, Metoprolol cu scop de a reduce frecvența cardiacă şi de a scădea gradientul la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, şi cu scop de a reduce incidența crizelor anginoase şi antiaritmic
- blocanți ai canalelor de calciu de tipul Verapamil cu scop de a îmbunătăți relaxarea şi umplerea ventriculară.

În evoluție poate să apară dispnee paroxistică nocturnă, dispnee de efort, dar pe fond de funcție sistolică normală sau hiperdinamică. La aceşti pacienți se contraindică tratamentul cu Digoxin, şi se indică tratamentul cu Propranolol, Verapamil şi/sau diuretice. Se indică efectuarea profilaxiei împotriva endocarditei bacteriene. La pacienții cu îngroşare septală masivă se indică pacing bicameral pentru a se produce o mişcare paradoxală de sept, în vederea lărgirii tractului de ejecție al ventriculului stâng, iar în caz de tahicardie ventriculară implant de cardioverter defibrilator.

Tratamentul chirurgical reprezintă ultima alternativă terapeutică la aceşti copii, şi se recomandă în formele severe de boală, când gradientul aortic depăşeşte 50 mmHg, şi nu răspund la tratamentul medical.

Gabriela DOROŞ

Sindromul Holt – Oram (SHO)

Semne evidente:

- afectarea sistemului osos al membrelor superioare
- afectarea aparatului cardiovascular.
- anomalii în dezvoltare cu hipoplazii osoase, aplazii sau fuziuni osoase**;**
- ocazional pot să apară asociat: hipertelorism, anomalii ale scapulei şi coastelor, torace escavat sau scolioză;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic se bazează pe afectarea aparatului cardiovascular şi a sistemului osos al membrelor superioare. Diagnosticul paraclinic se va baza pe următoarele investigații:

- Radiografia osoasă a membrelor superioare şi a mâinii, bilateral,
- Radiografia cardiopulmonară pentru evidențierea siluetei cardiace, a indexului cardio-toracic şi aprecierea circulației pulmonare, care coroborate aduc informații despre prezența insuficienței cardiace şi a hipertensiunii pulmonare,
- Electrocardiografie (ECG) pentru decelarea tulburarilor de ritm şi/sau de conducere,
- HOLTER ECG pentru decelarea pe 24 de ore a tulburărilor de ritm şi/sau de conducere care nu pot fi depistate de un ECG simplu,
- Echocardiografia necesară pentru precizarea cu exactitate a tipului de malformație congenitală de cord, a gradului de hipertensiune pulmonară şi a raportului de debite care decide urgența corecției chirurgicale,
- Cateterismul cardiac preoperator, care poate aduce şi date noi despre situația vasculară,
- Evaluarea genetică şi teste de genetică moleculară pentru identificarea mutației la nivelul factorului de transcriptie TBX5.

Stabilirea diagnosticului presupune o muncă în echipa formată din: neonatolog, pediatru, genetician, cardiolog pediatru, care va

evalua implicarea cardiovasculară, radiolog, ortoped sau chirurg pediatru, care vor evalua afectarea osoasă şi medic de familie.

Posibilităţi de tratament, îngrijire şi urmărire

Acestea implica din nou munca în echipă:

- cardiolog pediatru pentru monitorizare cardiologică, tratamentul aritmiilor şi al complicaţiilor cardiace, tratamentul insuficienţei cardiace şi al hipertensiunii pulmonare,
- electrofiziolog pentru implant de pacemaker în caz de bloc total sau studiu electrofiziologic în caz de cale aberantă, cu posibilitatea de ablaţie cu radiofrecvenţă a acesteia,
- chirurg cardiovascular pentru corecţia malformaţiei de cord, când este cazul, fie pe cale chirurgicala, fie prin cateterism cardiac,
- ortoped pentru o eventuală plastie sau proteză osoasă.

Până la corecţia chirurgicală a malformaţiei congenitale de cord pacientul cu SHO va fi monitorizat cardiologic şi va efectua profilaxia endocarditei bacteriene în faţa oricarei manevre sângerânde.

Gabriela DOROŞ

Blocul Atrio-Ventricular Congenital Total (BAVC)

Semne evidente:

- bradicardie, frecvența cardiaca ≤ 60-80 pe minut la naştere;
- iritabilitate, letargie, extremități reci, cianoză;
- insuficiență cardiacă congestivă manifestată cu tahipnee, hepatomegalie;

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

- *Prenatal*: examinarea ecografică cardiacă şi monitorizarea ritmului cardiac fetal
- *Neonatal*: examen clinic, electrocardiograma, ecocardiografia pentru evaluarea structurii şi funcționalității atriale, ventriculare şi valvulare
- *Perioada de sugar şi copil mic*: examen clinic, electrocardiograma, ecocardiografia, monitorizare Holter periodică, electrocardiogramă de efort
- *Investigații*: anticorpi antinucleari materni (evaluarea mamei pentru boli autoimune), anticorpi antinucleari ai nou născutului.

Posibilități de tratament, îngrijire şi urmărire

• *implantul de pacemaker* =minicomputer implantat subcutanat (subclavicular sau abdominal) conectat de un electrod care trimite ventriculului stimuli electrici care asigură obținerea unei contracții cardiace fiziologice

• *criterii pentru implantul de pacemaker*

- ritm cardiac mediu mai mic de 50 bătăi pe minut
- ritm cardiac nocturn mai mic de 40-45 de bătăi pe minut
- cardiomegalie
- modificări particulare ale electrocardiogramei (ritm atrial crescut, instabilitate joncțională, alungirea intervalului QT, complex ventricular ectopic).

- la copiii mici, nou născuți și sugari, se realizează stimularea epicardică

- la copii mai mari se poate aplica abordul transvenos, cu stimulare endocardiacă

- exceptând situațiile pre și postoperatorii precum și cele în care există semne de suferință cardiacă, copiii cu pacemaker nu necesită administratrea unui tratament medicamentos.

Complicații ale implantului de pacemaker:

• fractura electrodului intracardiac

• stimulare ventriculară insuficientă

• infecția regiunii cutanate unde s-a implantat pacemaker-ul.

Cristina SKRYPNYK

UN CENTRU GENETIC
din localitatea dumneavoastră

Spitalul Județean Ilfov «Sf. Împărați Constantin şi Elena» Compartimentul de Medicină materno-fetală
Adresa: B-dul Basarabia nr. 49-51, Sector 2 Bucureşti
CP 022104 Telefon: 021 3243312/255 Fax: 021 3249632

Institutul Național de Medicină Legală «Mina Minovici» Laboratorul ADN-INML
Adresa: Sos. Vitan Barzesti, nr. 9-11, sector 4, Cod 042122, Bucuresti
Telefon: 021 3321217/202 Fax: 0213346260

Institutul de Ocrotire a Mamei şi Copilului «Alfred Rusescu» Cabinet Genetică Medicală
Adresa: Bucureşti, Bd. Lacul Tei nr. 120, sector 2
Telefon: 021/2422713/int. 287

Institutul Național de Cercetare Dezvoltare în domeniul Patologiei Biomedicale «Victor Babes» Laborator de Genetică Medicală
Adresa: Splaiul Independenței 99-101, sector 5, Bucureşti 050096
Telefon: 021 3192732 Fax: 021 3194528

Universitatea de Medicină şi Farmacie Cluj-Napoca Catedra de Genetică Medicală- Laborator atasat
Adresa: str. Pasteur nr. 6 Telefon: 0264-597794

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj; Centrul de Patologie Genetică
Adresa: Cluj, str. Moților nr. 68, 400370, C.P. 494, O.P. 1
Telefon: 0264 592446 Fax: 0264 592446

Universitatea de Medicină şi Farmacie Cluj, Catedra Pediatrie I, Centrul de Cercetare «Boli genetice şi genetic condiționate la copil»
Adresa: Cluj, str. Moților nr. 68, 400370, C.P.494, O.P. 1
Telefon: 0264- 592.446 Fax: 0264-592.446

Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; Laborator Genetică medicală I
Adresa: str. Pasteur nr.6 Telefon: 0264 594373

Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; Laborator Genetică medicală II
Adresa: str. Clinicilor nr.3-5 Telefon: 0264 431864 I

Institutul Oncologic Cluj-Napoca; Laborator citogenetică
Adresa: str. Republicii, nr. 34-36 Telefon: 0264 597673

Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova; Disciplina Genetică - laborator ataşat
Adresa: str. Petru Rareş, nr. 2 etaj 1, cod 200349, Craiova, Dolj
Telefon: 0251 524441 int.114

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii «Sf. Maria» Iaşi; Centrul de Genetică Medicală Iaşi, Cabinetul de boli genetice şi anomalii congenitale
Adresa: Str. Universității nr. 16, Iaşi, cod 700115
Telefon: 023 2267801 Fax: 023 2237277

Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie «Cuza-Vodă» Iaşi; Centrul de diagnostic prenatal
Adresa: Iaşi, str. Cuza Vodă 34 Telefon: 0232 213000, int.144

Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie «Sf. Spiridon» Iaşi; Laboratorul de citogenetică postnatală şi tumorală
Adresa: Policlinica nr.1, etaj IV, camera 17/19 Str. Vasile Conta, nr.2, 700106, Iaşi Telefon: 0232 234277 Fax: 0232 234277

Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș; Laborator de genetică *Adresa*: str. Gh. Marinescu nr. 38, Tg. Mureș, MS, 540000
Telefon: 0265 215551; Fax: 0265-21 04 07

Spitalul Clinic de Copii «Dr. G.Curteanu» Oradea, Compartimentul de Genetică Medicală
Adresa: str. C. Coposu, nr. 12, Oradea, BH 410469
Telefon: 0359 411701; 0259 441844 int 137/138 Fax: 0359 411701

Universitatea « Lucian Blaga » Sibiu ; Laborator de citogenetica
Adresa: str. Izvorului nr. 2-4, Sibiu, CP 550172
Telefon: 0269 433242 Fax: 0269 212320

Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara; Laborator genetică medicală
Adresa: str. Piața Eftimie Murgu nr. 2, cod 300041, Timişoara, Timiş
Telefon: 0256 204476/475; Fax: 0256 499120

Clinica de neurologie I
Adresa: Str. Gh. Marinescu 1, Târgu –Mureș, nr. 50
Telefon: 0265 216375, 0265 212111, 0265 211239,

Clinica medicală 4/ Compartimentul de Alergologie
Adresa: Str. Gh. Marinescu 1, Târgu –Mureș, nr. 50
Telefon: 0742 121855

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „L. Țurcanu", Timişoara, Compartiment de Genetică clinică
Adresa: Str. Dr. Iosif Nemoianu nr. 2. 3000011
Telefon: 0256 201976, Fax: 0256 201975

Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" Timişoara; Laborator de genetică medicală
Adresa: Str. Dr. Iosif Nemoianu nr. 2, 300011
Telefon: 0256 295978, Fax: 0256 295977

Index al autorilor ale caror materiale au fost folosite la redactarea acestei lucrări

A

Albu Codruța
Genetică, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila”, Bucureşti

B

Bătăneanț Mihaela
Clinica III Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Boia Eugen
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie pediatrică,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Borțun *C*ristina Maria
Facultatea de Medicină dentară, Colegiul de Tehnică Dentară,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

C

Cojocariu *R*oxana
Genetică medicală,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi

Covic Mircea
Genetică medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi

Cozma *S*ebastian
Clinica ORL,
Universitatea de Medicina şi Farmacie„Gr. T. Popa” Iaşi

Creț *V*ictoria
Clinica I Pediatrie „Axenie Iancu”, Compartimentul Genetică Medicală, Spitalul
Clinic de Urgență pentru copii, Cluj

Csep Katalin
Genetică medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie, Tg. Mureş

D
Dan Dorica
Preşedinte Asociația Prader-Willi, România, Zalău

Doroş *G*abriela
Clinica III Pediatrie, Cardiologie pediatrică
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

G
Gafencu Mihai
Clinica III Pediatrie, Nefrologie pediatrică
Universitatea de Medicina şi Farmacie, „V. Babeş”, Timişoara

Giurescu *R*amona
Clinica I Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie, „V. Babeş”, Timişoara

Gorduza *V*lad-Eusebiu
Genetică medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi

Grigorescu-*S*ido Paula
Clinica I Pediatrie „Axenie Iancu”, Comparmentul Genetică Medicală, Spitalul
Clinic de Urgență pentru copii, Cluj

M

Marchian *S*anda
Genetică medicală,
Facultatea de Medicină „V. Papilian”, Sibiu

Micle Ioana
Clinica I Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie, „V. Babeş”, Timişoara

Mihailov Delia
Clinica III Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Militaru Mariela
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Iuliu Haţieganu”, Cluj

Mustaţă Andreea
Compartimentul de Medicină Materno-fetală, Spitalul judeţean Ilfov
Moldovan Dumitru Clinica medicala 4 Tg. Mures/ Compartimentul de Alergologie.

P

Pânzaru Monica
Genetică medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi

Pop Liviu
Clinica II Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie, „V. Babeş”, Timişoara

Pop Victor Ioan
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Iuliu Haţieganu”, Cluj

Popa Ioan
Clinica II Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Popa Lenuța
Clinica I Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Iuliu Haţieganu”, Cluj

Popp Radu Anghel
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Iuliu Haţieganu”, Cluj

Puiu Maria
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „L. Țurcanu”

R
Rădulescu Andrei
Children's Hospital Columbus,
Department of Pediatric Surgery, Columbus, Ohio, U.S.A

Rusu Cristina
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa”, Iaşi

S
Sabău Ioan
Clinica I Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Severin Emilia
Genetică,
Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila”, Bucureşti.

Simedrea *I*oan
Clinica I Pediatrie,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Skrypnyk *C*ristina
Genetică,
Facultatea de Medicina, Universitatea Oradea

Stan Violeta
Clinica de Neuropsihiatrie Pediatrică,
Universitatea de Medicina şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara

Stoicănescu *O*ana
Centrul de Sănătate Mintală „Flavio”, Timişoara

Szekely *A*urelia
Endocrinologie,
Spitalul județean Zalău

Ş

Şerban Margit
Clinica III Pediatrie,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „V. Babeş”, Timişoara
Ştefănescu *D*ragoş
„Genetic-Lab”,
Bucureşti

V
Voloşciuc Mihail
Genetică Medicală,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa”, Iaşi

Index al categoriilor de boli

Boli cromozomiale	7
Sindroame cu microdeleții	15
Sindroame diverse	23
Boli Osoase Constituționale	47
Boli ale țesutului conjunctiv	54
Boli neuromusculare	59
Boli neurologice	71
Boli genetice oculare	91
Surditățile genetice	98
Boli mitocondriale	101
Facomatozele	103
Boli genetice care predispun la cancer	105
Boli ale sangelui	109
Boli genetice renale	118
Boli metabolice	126
Boli genetice endocrine	145
Boli diverse	149
Boli genetice cardiovasculare	169

Bibliografie selectivă

http://www.emedicine.com/ped/topic1616.htm;
http://www.geneclinics.org;
http://www.lmdatabases.com/;
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim;
http://www.orpha.net;
http://www.possum.net.au